

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.248-053.6-07

Т.В. Куличенко, О.Ф. Лукина, В.С. Реутова, В.К. Таточенко

**ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Изучена динамика функции легких у 324 больных бронхиальной астмой (БА) с 10 до 16 лет на фоне стандартной базисной противовоспалительной терапии. Установлено, что у 86% детей отмечаются нормальные показатели бронхиальной проходимости. Абсолютные значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) увеличиваются с возрастом, однако их прирост существенно меньше у больных с тяжелой БА. Прирост относительных значений ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub> при максимальной бронходилатации у больных с тяжелой БА отсутствует, отмечено снижение вентиляционной функции легких с возрастом. Ответ на бронходилататор у детей с тяжелой БА с возрастом снижается. Изменения функции легких у подростков на фоне БА с ранним началом характеризуются тремя вариантами возрастной динамики. Больные с разной возрастной динамикой вентиляционной функции различаются по тяжести течения БА и ее прогнозу. У 15% больных, преимущественно с тяжелым течением БА, наблюдается прогрессивное снижение вентиляционной функции, а у 6% – стабильно низкий ее уровень. Несмотря на длительную базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, риск жизнеугрожающих обострений у этих больных в 2,5–3 раза выше, а контроль болезни в 1,2–2 раза ниже, чем у подростков с нормальной возрастной динамикой функции легких на фоне БА.

Ключевые слова: функция легких, бронхиальная астма, дети, подростки, флоуметрия, прогноз

T. V. Kulichenko, O. F. Lukina, V. S. Reutova, V. K. Tatochenko

**AGE DYNAMICS OF PULMONARY FUNCTION IN ADOLESCENTS WITH ASTHMA**

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

The progressive decline in pulmonary function in patients with asthma is the basis for the concept of progression of the disease over time. In a routine examination dynamics of lung function in 324 patients with asthma from 10 to 16 years against a background of standard antiinflammatory therapy was analyzed. The vast majority (86%) of children and adolescents in all age periods showed normal levels of bronchial conductance. The absolute values of FEV<sub>1</sub> and FVC in all groups increase with year after year, but in patients with severe asthma these indices gained to a significantly less extent. In calculating the relative values of the gain in FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub> maximal bronchodilation in patients with severe asthma is absent, an age decrease in ventilatory lung function takes place. Despite the persistent reversibility of airflow obstruction in patients with severe asthma response to bronchodilator declines over age. The study showed that changes in pulmonary function in adolescents in the setting of early-onset asthma are characterized by three variants of the age dynamics. Patients with different age dynamics of ventilatory function differ in severity of illness and prognosis. In 15% of patients, predominantly with severe course of the disease, a progressive decrease in ventilatory function, and in 6% - its lowest stable level is observed. Despite the long-term basic therapy with inhaled glucocorticosteroids, the risk of life-threatening exacerbations in these patients is 2.5-3 times higher, and control of disease is 1.2-2 times lower than in adolescents with normal age dynamics of ventilatory function against the background of asthma.

Key words: pulmonary function, asthma, children, adolescents, flowmetry, prognosis.

**Т**ерапевтические подходы к бронхиальной астме (БА) кардинально изменились за последние 15 лет, прошедших с опубликования первой редакции Международного консенсуса по лечению и профилактике БА (GINA, 1995). В

нашей стране структурированная базисная терапия БА начала внедряться в широкую педиатрическую практику с появлением в 1997 г. Национальной программы по лечению и профилактике детской БА. Уточнение патогенеза БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей привело к смещению терапевтических акцентов от симптоматического использования бронходилататоров к длительному применению противовоспалительных средств, прежде всего ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Совершенствование лечения и профилактики, безусловно, может предполагать из-

Для корреспонденции: Куличенко Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, зав. отд-нием неотложной педиатрии НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ НЦЗД РАМН, доцент каф. аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров I РГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: Tkulichenko@yandex.ru

менение отдаленных исходов болезни. Анализ нового клинического опыта представляется важнейшей предпосылкой успешной практической работы в переспективе.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) при БА является обязательным компонентом оценки состояния больного. Показатели проходимости бронхов являются важными критериями диагностики степени тяжести болезни, часто определяющими терапевтическую тактику [1, 2]. Вместе с тем спирометрические данные у детей с БА далеко не всегда коррелируют с клинической выраженностью симптомов, в связи с чем не могут считаться надежными для диагностики тяжести болезни в детском возрасте [3]. Оценка функциональных параметров и терапевтические рекомендации у пациентов с БА старше 12 лет основываются на тех же принципах, что и у взрослых (GINA, 2009).

БА характеризуется обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью дыхательных путей, но клинические проявления и ответ на терапию существенно различаются у разных больных. Несмотря на сходство отдельных симптомов, гетерогенность БА сегодня является очевидным фактом. Все больше исследователей рассматривают БА не как одну болезнь с определенной эволюцией и прогнозом, а как клинический синдром, требующий серьезной фенотипической детализации [4, 5]. Фенотипы БА различаются по контролю и тяжести болезни, эффективности лечения, возрастной динамике, риску неблагоприятных исходов, прогрессирующего снижения функции легких и формирования необратимой бронхиальной обструкции. При этом снижение вентилиционной функции, обусловленное ремоделированием дыхательных путей, считается одним из самых значимых факторов прогноза болезни [6, 7]. Прогрессирующее снижение функции легких, однако, наблюдается не у всех больных, оно плохо коррелирует с ответом на лечение, а также может развиваться вне зависимости от лечения ИГКС [8–10]. В связи с этим в лонгитудинальном исследовании мы проанализировали динамику функции легких у больных БА и влияние на нее стандартной базисной противовоспалительной терапии.

#### Материалы и методы

Возрастная динамика БА проанализирована в лонгитудинальном исследовании у 324 больных (259 мальчиков, 65 девочек). Исследование проведено в 2000–2011 гг. на базе аллергологического дневного стационара НЦЗД РАМН.

Критерием включения пациентов в исследование была верифицированная БА разной степени тяжести. Тяжесть БА оценивали в соответствии с критериями международных согласительных документов по ведению пациентов с БА. Возраст больных на момент включения составлял 10 лет (межквартильный размах,  $Q_1$ – $Q_3$ , 8–10 лет), возраст пациентов на момент окончания наблюдения в НЦЗД РАМН 16 лет ( $Q_1$ – $Q_3$ , 15–17 лет).

Динамику функциональных данных оценивали когортно-последовательным методом (сочетание поперечных срезов в различных когортах больных с лон-

гитудинальным наблюдением). Для поперечных срезов мы выделили следующие контрольные возрастные периоды: 10 (8–10), 14 (12–14) и 16 (15–17) лет.

Проанализированы результаты флоуметрии и стандартных тестов с бронходилататорами у пациентов вне обострения БА в эти возрастные периоды. В анализ включены данные 2100 исследований ФВД, проведенных у больных детей за период наблюдения.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием пакета Statistica 6.0. Для описания данных в связи с несимметричностью распределения значений признаков в изучаемых выборках использованы медианы ( $Me$ ) и квартили 1–3 ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Оценку различий в группах проводили методами непараметрической статистики, при анализе были использованы непараметрические критерии  $\chi^2$ , Пирсона, Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни. Для анализа факторов риска прогрессирования БА в исследовании случай–контроль применяли логистическую регрессию с вычислением отношения шансов (odds ratio –  $OR$ ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При рутинном исследовании функции легких у подавляющего большинства (до 86%) детей и подростков во все возрастные периоды отмечаются нормальные показатели бронхиальной проходимости (табл. 1). Очевидно, оценка тяжести течения болезни у наших пациентов обосновывалась преимущественно клиническими симптомами. Функциональные параметры у подростков с тяжелой БА ниже, чем при легком течении болезни, вариабельность их внутри группы выше, однако у 2/3 пациентов с тяжелой БА они остаются в диапазоне нормы.

Средние показатели функции легких остаются в пределах нормы вне зависимости от тяжести болезни на всем протяжении наблюдения, однако основные параметры, характеризующие проходимость бронхов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду –  $ОФВ_1$  и отношение его к форсированной жизненной емкости легких –  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ), значимо ниже у больных с тяжелой БА как в 10 лет, так и в 14 и 16 лет. При этом сохраняется высокая степень обратимости бронхиальной обструкции, чувствительность к бронходилататорам.

#### *Динамика функции легких от детского к подростковому возрасту*

Анализ изменений основного флоуметрического показателя –  $ОФВ_1$  – в зависимости от длительности болезни у пациентов с разной тяжестью БА показал, что подростки с тяжелым течением болезни имеют существенное снижение функции легких, нарастающее со "стажем" БА (см. рисунок а, б). Важно отметить, что скоростные показатели функции легких при этом могут оставаться в пределах диапазона нормы. Пациенты с легким и среднетяжелым течением БА имеют сходную динамику функциональных возможностей легких в первые годы болезни, однако в под-

Таблица 1

Показатели функции легких у пациентов с разной тяжестью БА в возрасте 10, 14 и 16 лет ( $n = 324$ )

Параметры функции легких в разном возрасте	Легкая БА ( $n = 169$ )	Среднетяжелая БА ( $n=51$ )	Тяжелая БА ( $n = 104$ )	$p$
	1	2	3	
ОФВ <sub>1</sub> , % д, $Me (Q_1-Q_3)$				
10 лет	98 (90–104)	93 (83–103)	89 (80–102)	$p_{1-2,1-3} < 0,05$
14 лет	97 (89–105)	90 (82–102)	88 (80–94)	$p_{1-2,1-3} < 0,05$
16 лет	102 (94–110)	97 (87–104)	87 (75–101)	$p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % д*, $Me (Q_1-Q_3)$				
10 лет	95,5 (90–100)	90 (86–97)	89 (81,5–97)	$p_{1-2,1-3} < 0,05$
14 лет	96 (91–100)	91 (84–97)	89 (82,3–95)	$p_{1-2,1-3} < 0,05$
16 лет	97 (92–102)	93 (86–99)	94 (79–102)	$p_{1-2,1-3} < 0,05$
бдОФВ <sub>1</sub> , % д, $Me (Q_1-Q_3)$				
10 лет	98 (90,5–105)	93,8 (90–106)	97 (86–104)	$p > 0,05$
14 лет	96,5 (89–104)	100 (87–105)	96 (86–103)	$p > 0,05$
16 лет	102 (93–113)	99 (93–103)	95 (85–102)	$p_{1-3,2-3} < 0,05$
Обратимость обструкции, % (бдОФВ <sub>1</sub> -ОФВ <sub>1</sub> )/ОФВ <sub>1</sub> ·100, $Me (Q_1-Q_3)$				
10 лет	4,35 (0–17)	5,6 (1,1–17,2)	9 (2,7–20,3)	$p_{1-3} < 0,05$
14 лет	5,7 (1,1–9,2)	11 (6,6–16,5)	9,3 (2–18,3)	$p_{1-2,1-3} < 0,05$
16 лет	5,3 (0,9–13,3)	9,5 (0,8–16)	14 (4–23,8)	$p_{1-3} < 0,05$

Примечание. ОФВ<sub>1</sub>, % д – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду в процентах от должного значения; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, % д – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких в процентах от должного значения; бдОФВ<sub>1</sub>, % д – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду после введения бронходилататора в процентах от должного значения;  $Me (Q_1-Q_3)$  – медиана (межквартильный размах).

ростковом возрасте происходит экспоненциальный рост этих показателей, что характерно для здоровых подростков. Наиболее высокие показатели отмечаются у больных с интермиттирующей БА.

Формат исследования позволил нам рассчитать среднегодовое изменение основных показателей бронхиальной проходимости у пациентов за период наблюдения с 10 ( $Q_1-Q_3$  8–10) до 16 ( $Q_1-Q_3$  15–17) лет (табл. 2).

Абсолютные значения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ нарастают во всех группах с каждым годом, однако прирост этих показателей существенно меньше у пациентов с тяжелой БА. При расчете относительных значений ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub> при максимальной бронходилатации (бдОФВ<sub>1</sub>) прирост у больных с тяжелой БА отсутствует, происходит снижение вентилиционной функции легких с возрастом. Ответ на бронходилататор у пациентов с тяжелой БА, несмотря на сохраняющуюся обратимость бронхиальной обструкции, снижается (см. табл. 2).

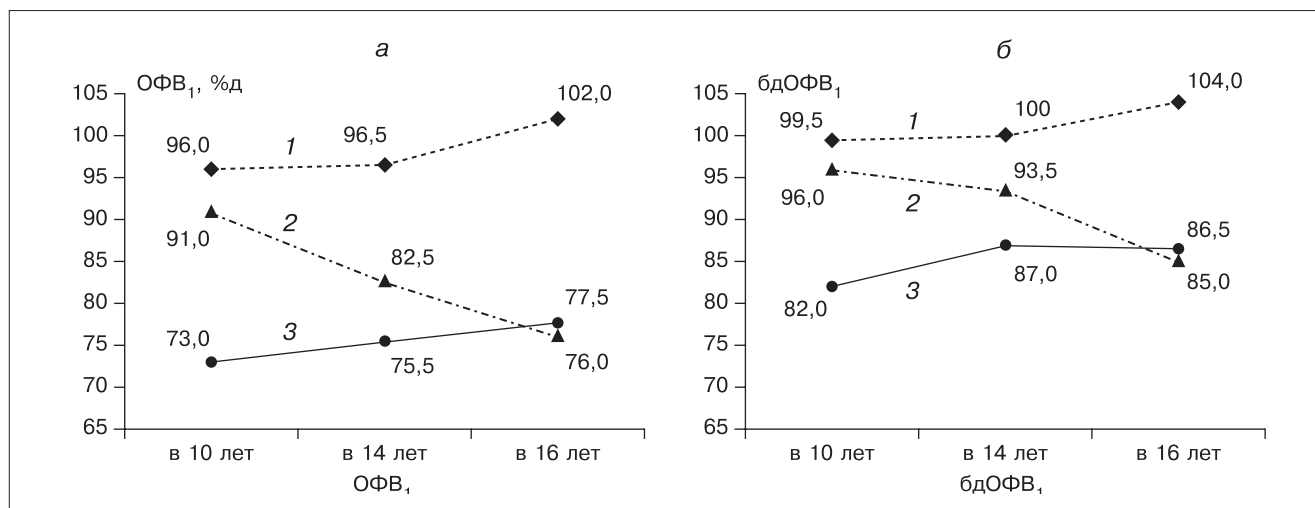
Нарастающее снижение функции легких лежит в основе концепции прогрессирования БА с течением времени и выявляется у взрослых больных, заболевших в детстве

Таблица 2

Среднегодовое изменение основных показателей ФВД у пациентов с разной тяжестью БА в течение периода наблюдения (в среднем за 6 лет наблюдения,  $n = 324$ )

Динамика функции легких	Легкая БА ( $n = 169$ )	Среднетяжелая БА ( $n = 51$ )	Тяжелая БА, ( $n = 104$ )	$p$
	1	2	3	
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> , % в год*	2,5 (-1,0–7,0)	1,0 (-1,13–2,08)	-0,375 (-2,88–1,63)	$p_{1-3} = 0,003$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> , л в год	0,332 (0,175–0,491)	0,239 (0,159–0,434)	0,183 (0,08–0,248)	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,03$
$\Delta$ ФЖЕЛ, л в год	0,331 (0,151–0,491)	0,243 (0,166–0,449)	0,183 (0,08–0,248)	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,01$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % в год	0 (-1,0–1,0)	-0,21 (-0,83–1,75)	0,33 (-0,83–1,33)	$p > 0,05$
$\Delta$ бдОФВ <sub>1</sub> , % в год	1,33 (-1,75–5,0)	-0,25 (-2,25–4,0)	-0,625 (-2–1,75)	$p > 0,05$
$\Delta$ бдОФВ <sub>1</sub> , л в год	0,48 (0,32–0,53)	0,198 (0,084–0,368)	0,13 (0,033–0,258)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,001$

Примечание.  $\Delta$  – изменение (прирост или снижение).



Три варианта динамики функции легких у пациентов с БА (принцип выделения и характеристика вариантов 1, 2 и 3 подробно представлены в тексте).

*а* – представлены три варианта динамики медианы показателя ОФВ<sub>1</sub> до проведения теста с бронходилататором у больных БА возрасте 10–16 лет; *б* – представлена динамика медианы показателя ОФВ<sub>1</sub> при стандартизации данных в условиях максимальной дилатации бронхов, т. е. после введения бронходилататора (бдОФВ<sub>1</sub>) у тех же больных.

[10]. С учетом нормальных значений показателей функции легких у детей и подростков как в нашем, так и в других исследованиях возникает вопрос о возрасте формирования необратимых изменений в легких при БА и возможности (и необходимости) их коррекции [11]. Обсуждается наличие причинно-следственной связи этого процесса с ремоделированием дыхательных путей при БА, гистологически проявляющемся в утолщении базальной мембраны, гипертрофии гладких мышц бронхов и гиперплазии бокаловидных клеток слизистой оболочки [12, 13]. Хроническая БА может также, по-видимому, с течением времени обуславливать развитие фиксированной бронхиальной обструкции [14]. Результаты нашего исследования показывают, что к подростковому возрасту больные с тяжелой и среднетяжелой БА с ранним дебютом, несмотря на базисную терапию ИГКС, уже имеют заметное снижение вентиляционной функции.

#### Варианты динамики функции легких у детей с БА

Индивидуальный анализ функции легких показал, что у больных с разной тяжестью БА ее снижение происходит с разной частотой. Функция легких

снижается с возрастом не у всех пациентов с тяжелой БА, поэтому мы поставили задачу проанализировать имеющиеся варианты динамики вентиляционной функции. Пациенты были разделены на группы в соответствии с изменениями основного показателя ОФВ<sub>1</sub> до и после введения бронходилататора следующим образом (см. рисунок б).

Вариант 1 – исходно нормальное значение ОФВ<sub>1</sub> – отсутствие снижения ОФВ<sub>1</sub> и бдОФВ<sub>1</sub> или ежегодный рост в последующие годы.

Вариант 2 – исходно нормальные показатели ОФВ<sub>1</sub> – последующее снижение ОФВ<sub>1</sub> до и после введения бронходилататора не менее чем на 1% от должной величины в год.

Вариант 3 – стабильно низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> (ОФВ<sub>1</sub> менее 80% от должной величины в течение всего периода наблюдения) вне зависимости от реакции на бронходилататор.

Нормальная возрастная динамика функции легких (вариант 1) была выявлена у 254 (79%) пациентов. Прогрессивное снижение функции легких (вариант 2) отмечено у 51 (15%) больного. Стабильно низкие показатели ФВД (вариант 3) выявлены у 20 (6%) пациентов с БА (табл.3). Таким образом, у каждого пятого пациента с БА уже в подростковом возрасте наблюдается снижение функции легких. Каждый из выделенных вариантов динамики функции легких встречался при различной степени тяжести БА, однако частота их статистически значимо различалась. У всех 15 пациентов с ремиссией БА в подростковом возрасте отмечалась нормальная динамика функции легких (вариант 1).

Далее были проанализированы клинико-анамнестические данные пациентов в зависимости от варианта динамики функции легких (табл.4). Их структура у мальчиков и девочек не различалась. Наследственная предрасположенность к атопии также не предопределяла динамику легочной функции у детей с БА.

Таблица 3

#### Варианты изменения функции легких у пациентов с разной тяжестью БА в подростковом возрасте

Вариант	Тяжелая БА, (n = 104)	Среднетяжелая БА (n = 51)	Легкая персистирующая БА (n = 49)	Легкая интермиттирующая БА (n = 120)	Всего (n = 324)
1, n (%)	59 (57)	35 (66)	47 (96)	113 (94)	254 (79)
2, n (%)	37 (35)	4 (8)	2 (4)	7 (6)	51 (15)
3, n (%)	8 (8)	12 (24)	0	0	20 (6)



Клинико-функциональная характеристика пациентов с БА с разной возрастной динамикой функции легких ( $n = 324$ )

Показатель	Вариант 1 ( $n = 254$ )	Вариант 2 ( $n = 50$ )	Вариант 3 ( $n = 20$ )
Недоношенность, $n$ (%)	18 (7)	3 (6)	4 (20)*
Возраст дебюта БА, мес	36 (15–63)	18 (10–41)	28 (16–48)
Мальчики, $n$ (%)	212 (83)	41 (82)	15 (75)
БА у родственников, $n$ (%)	112 (44)	26 (52)	8 (40)
Тяжелая БА, $n$ (%)	59 (23)**	37 (73)	8 (40)
Более 1 обострения в год, $n$ (%)	105 (41)**	37 (74)	12 (60)
Госпитализации ранее, $n$ (%)	80 (32)**	32 (64)	11 (55)
Астматический статус ранее, $n$ (%)	17 (7)**	8 (16)	4 (20)
Ремиссия БА в 16 лет, $n$ (%)	15 (6)**	0	0
Возраст назначения ИГКС, годы	11 (9–13)	8 (5–11)*	10 (9–12)
ПД 20 мг (метахолин), Ме	0,296	0,111#	-
IgE общий в 16 лет, МЕ/мл	260 (110–572)	332 (117–565)	158 (89–367)
IgE общий < 150 МЕ/мл	77 (31)	13 (27)	8 (42)
более 1 положительной кожной пробы, $n$ (%)	220 (87)	48 (96)	15 (75)*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	20,3 (18,8–22,8)	21,6 (19–23,5)#	19,1 (17,4–20,6)
Низкий комплаенс, $n$ (%)	89 (35)	18 (36)	9 (45)

Примечание. ПД<sub>20</sub> – провокационная доза метахолина, вызывающая снижение исходного показателя ОФВ<sub>1</sub> на 20% при бронхопровокационном тестировании; IgE – общий иммуноглобулин Е в сыворотке крови.

Низкий комплаенс – отказ от лечения или самостоятельная коррекция объема и длительности базисной терапии.

Непрерывные количественные переменные представлены медианой и квартилями.

\* –  $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ; \*\*  $p_{1-2,1-3} < 0,05$ ; # –  $p_{1-2,2-3} < 0,05$ .

Клиническая характеристика выделенных вариантов динамики ФВД при БА у детей и подростков представлена в табл. 4.

**Вариант 1.** Встречается преимущественно у пациентов с легким и среднетяжелым течением БА с самого дебюта, тяжелое течение болезни отмечается лишь у 23% больных этой группы. У 60% пациентов (легкая и среднетяжелая формы БА) этой группы никогда не было тяжелых обострений, астматического статуса, госпитализаций. Это пациенты с умеренной атопией (Ме уровня IgE 260 МЕ/мл, поливалентная сенсibilизация у 87%), с низким уровнем гиперреактивности бронхов (Ме ПД<sub>20</sub> = 0,296 мг метахолина) в подростковом возрасте. Потребность в базисной терапии ИГКС или комбинированной терапии у них вдвое меньше, чем в двух других группах. Невысокие показатели обратимости бронхиальной обструкции у больных этой группы связаны с высокими исходными показателями ОФВ<sub>1</sub> и характерны для легкой БА. Болезнь хорошо контролируется у 80% пациентов.

**Вариант 2.** Большинство (70%) пациентов с этим вариантом страдают тяжелой БА с ранним и тяжелым дебютом болезни. Прогрессивное снижение функции легких ассоциируется с повышением риска госпитализаций по поводу БА почти в 4 раза ( $OR\ 3,87$ , 95% ДИ 2,04–7,32;  $p < 0,001$ ), а риск развития угрожающих жизни состояний и астматического статуса

увеличивается в 2,5 раза ( $OR\ 2,66$ , 95% ДИ 1,1–6,57;  $p < 0,01$ ). У пациентов этой группы имеется высокий риск внеплановых обращений к врачу ( $OR\ 3,6$ , 95% ДИ 1,9–6,8,  $p < 0,001$ ) и применения системных ГКС для купирования обострений БА ( $OR\ 5,0$ , 95% ДИ 1,7–14,6;  $p < 0,01$ ). У пациентов с прогрессивным снижением функции легких отмечается более высокий индекс массы тела (ИМТ), избыточная масса тела выявляется у 22% больных (ИМТ > 85 перцентилей), еще у 6% больных диагностировано ожирение (ИМТ > 95 перцентилей). В связи с более тяжелым течением болезни они имеют больший стаж лечения ИГКС, базисную терапию, включающую ИГКС, получают 80% пациентов. Тяжесть БА при этом ассоциируется с выраженной атопией, 96% больных имеют поливалентную сенсibilизацию, уровень общего IgE в разные возрастные периоды значительно превышает аналогичные показатели в других группах. Гиперреактивность бронхов выше, чем у пациентов с вариантом 1 (медиана ПД<sub>20</sub> = 0,111 мг метахолина). Контроль болезни недостаточный у 58% пациентов. Этот вариант может быть признан прогностически неблагоприятным.

**Вариант 3.** Группа пациентов с вариантом 3 динамики ФВД полиморфна. Функция легких снижена у этих пациентов, по-видимому, изначально и отличается неадекватным возрасту приростом с течением

времени. Показатели ФВД не достигают должных возрастных значений. Бронхиальная обструкция у этих пациентов не является фиксированной, ее обратимость у них выше, чем в двух других группах в возрасте 10 и 14 лет, но она не меняется с течением времени, как это происходит у пациентов с вариантом 2, т. е. функциональные возможности легких у этих больных не нарастают. Вероятно, у части больных снижение функции легких можно связать с особенностями развития легких в связи с низким гестационным возрастом при рождении (20% пациентов родились недоношенными). Интересно, что БА лишь у 40% больных с вариантом 3 динамики ФВД протекает с тяжелыми симптомами, в большинстве своем дебют болезни также был нетяжелым. Атопия встречается у этих пациентов реже (нормальный уровень IgE имеют 40% пациентов, отсутствие сенсибилизации или моновалентная сенсибилизация – 25% больных). В отличие от больных с вариантом 2 у этих пациентов имеет место снижение ИМТ. Тем не менее тяжелые обострения при варианте 3 динамики функции легких часты, риск госпитализаций в 2,7 раза выше, чем у больных с вариантом 1 ( $OR$  2,66, 95% ДИ 1,1–6,7;  $p < 0,01$ ). Контроля болезни не удается достичь у 40% больных.

Отличие больных с вариантом 3 от остальных показывает, что в этой группе вероятны изменения функции легких, связанные с недоношенностью или перенесенными в раннем детстве заболеваниями. Эти дети имеют более низкий ИМТ, более высокое бронхиальное сопротивление при меньших уровнях IgE. Хотя симптомы БА у них чаще умеренные по тяжести, обратимость обструкции не нарастает, а даже имеет тенденцию к снижению с возрастом. Эти отличия позволяют предположить участие наряду с аллергией и других механизмов в генезе заболевания и поставить вопрос о возможном в дальнейшем снижении обратимости обструкции, характерном для развития хронической обструктивной болезни легких в последующей жизни.

Проанализированы также объем базисной терапии и ее соответствие рекомендуемым терапевтическим режимам; выявлено, что неадекватное тяжести БА лечение получали 36 (14%) пациентов с вариантом 1 (из них ни одного с тяжелой БА), 5 (10%) больных с вариантом 2 (из них 1 с тяжелой БА) и 2 (10%) с вариантом 3 (из них 1 с тяжелой БА). Несмотря на стандартную базисную терапию, у подростков с БА отмечается различная динамика функции легких.

Полученные данные свидетельствуют, что для своевременного выявления больных БА группы особого риска необходима оценка динамики индивидуальных показателей ОФВ<sub>1</sub> до и после введения бронходилататора, а не соответствия параметров нормативным значениям. В отношении этих больных со снижением функции легких может быть показана более агрессивная терапевтическая тактика. Вместе с тем сохраняющаяся высокая обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с прогрессивным снижением ФВД указывает на высокие компенсаторные возможности легких у детей и подростков, что обосновывает поиск новых лекарственных средств.

Таким образом, изменения функции легких у под-

ростков на фоне БА с ранним началом характеризуются тремя вариантами возрастной динамики. Пациенты с разной возрастной динамикой вентиляционной функции различаются по тяжести течения болезни и прогнозу. У большинства подростков в 15–17 лет вне зависимости от тяжести БА сохраняются нормальные показатели ФВД. У 15% больных, преимущественно с тяжелым течением болезни, наблюдается прогрессивное снижение вентиляционной функции, а у 6% – стабильно низкий ее уровень. Несмотря на длительную базисную терапию ИГКС, риск жизнеугрожающих обострений у этих пациентов в 2,5–3 раза выше, а контроль болезни в 1,2–2 раза ниже, чем у подростков с нормальной возрастной динамикой функции легких на фоне БА.

В подростковом возрасте при прогрессирующем снижении функции легких на фоне БА обратимость бронхиальной обструкции сохраняется, несмотря на снижение показателей бронхиальной проходимости. У пациентов со стабильно низкими показателями функции легких уже в этом возрасте отмечается тенденция к уменьшению обратимости бронхиальной обструкции, что может указывать на развитие морфологических необратимых изменений в легких.

Для своевременного выявления детей с прогрессирующим снижением функции легких, которое может отмечаться у больных с любой степенью тяжести БА, необходимо оценивать динамику индивидуальных показателей (ОФВ<sub>1</sub> до и после введения бронходилататора), а не только их соответствие норме, у всех больных БА вне зависимости от тяжести не реже одного раза в год.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", 3-е изд. М.: "Атмосфера"; 2008. 108 с.
2. Баранов А.А., Хаитов П.М., ред. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. – М.: Союз педиатров России; 2008. 248 с.
3. Bacharier L.B., Strunk R.C., Mauget D. et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2004; 176:426–32.
4. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010;181:315–23.
5. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008;178: 218–24.
6. Payne D.N., Rogers A.V., Adelroth E. et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2003;167:78–82.
7. Jenkins H.A., Cherniack R., Szeffler S.J. et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest.* 2003;124:1318–24.
8. Oswald H., Phelan P.D., Lanigan A. et al. Childhood asthma and lung function in midadulthood. *Pediatr. Pulmonol.* 1997;23:14–20.
9. Covar R.A., Spahn J.D., Murphy J.R. et al. Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2004; 170:234–41
10. Tantisira K.G., Colvin R., Tonascia J. et al. Childhood Asthma Management Program Research Group. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008;178:325–31.
11. Fitzpatrick A.M., Teague W.G. Progressive airflow limitation is a feature of children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(2): 187–97.
12. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory

- subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1999;160:1001-8.
13. Chetta A., Foresi A., Del Donno M., et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1996;153:910-7.
14. Brown P.J., Greville H.W., Finucane K.E. Asthma and irreversible airflow obstruction. Thorax 1984;39:131-136.

Поступила 17.07.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616.248-053.3

*И.И. Балаболкин, О.Ф. Лукина, М.В. Сюракшина, И.А. Ларькова*

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

*Исследованы особенности развития бронхиальной астмы (БА) у 120 детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Установлено существенное влияние атопии на ее развитие. IgE-опосредованный механизм развития БА был подтвержден у 90% больных. Среднетяжелая и тяжелая БА выявлены у 66% детей. Отмечена высокая информативность бронхофонографии и импульсной осциллометрии для выявления бронхообструктивного синдрома. Показана высокая терапевтическая эффективность комбинированной небулайзерной терапии пульмикортом и беродуалом при БА у детей первых лет жизни.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма у детей, импульсная осциллометрия, бронхофонография, небулайзерная терапия, пульмикорт, беродуал

*I. I. Balabolkin, O. F. Lukina, M. V. Syurakshina, I. A. Lar'kova*

## BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN OF THE FIRST YEARS OF LIFE

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre of child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

*The features of the development of asthma in 120 children aged from 1 to 5 years have been reported. A significant effect of atopy on its development has been established. IgE - mediated mechanism of the development of asthma was been discovered in 90% of patients. Moderate and severe asthma were identified in 66% of children. The high informativity of bronchography and impulse oscillometry for identification of bronchial obstruction has been noticed. The high therapeutic efficacy of combination of nebulizer therapy with Pulmicort and Berodual in bronchial asthma in children of the first years of life have been shown.*

**Key words:** bronchial asthma in children, bronchophonography, impulse oscillometry, nebulizer therapy, Pulmicort, Berodual

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к наиболее распространенным аллергическим заболеваниям в детском возрасте, при этом у 2/3 детей начало заболевания приходится на возраст до 5 лет [1–4]. Своеобразие клинических проявлений БА у детей раннего возраста связано с анатомо-морфологическими возрастными особенностями бронхолегочного аппарата (малый диаметр дыхательных путей, гиперплазия слизистых желез, сниженная эластичность и сократимость легких, недостаточное развитие мышечного аппарата, наличие обильной сети кровеносных и лимфатических сосудов, некоторое ограничение дыхательных движений из-за горизонтально расположенной диафрагмы). В связи с этим воспалительный отек и гиперсекреция легко приводят к возникновению бронхообструктивного синдрома. Известно, что развитие БА определяется взаимодействием генетических и средовых факторов, обуслов-

### Сведения об авторах

*Лукина Ольга Федоровна*, д-р мед. наук, проф. вед. науч. сотр. отд-ния функциональной диагностики НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: lukina@nczd.ru; *Реутова Валентина Сергеевна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния функциональной диагностики НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН; *Таточенко Владимир Кириллович*, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: tatochenko@nczd.ru

ливающих возникновение аллергического воспаления в дыхательных путях [5, 6]. Ранняя манифестация БА у детей связывается в значительной мере с влиянием атопии. В то же время остаются мало исследованными особенности формирования БА у детей первых лет жизни, ограничены возможности использования в целях диагностики БА функциональных методов исследования легких у этой группы больных [7, 8]. Дискутабельным остается вопрос о подходах к терапии БА у детей первых лет жизни [9].

В связи с этим нами были изучены особенности формирования БА у детей первых лет жизни, возможности диагностического использования у них функциональных методов исследования и оценка эффективности комбинированной патогенетической терапии при обострении болезни.

### Материалы и методы

Обследованы 120 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, страдающих атопической БА разной степени тяжести. Диагноз БА ставили на основании оценки данных аллергологического анамнеза, клинических

Для корреспонденции: Балаболкин Иван Иванович, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния аллергологии и пульмонологии НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН.