

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДЕТСКОЙ АСТМЫ: ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ И РОЛЬ РАННЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ /

Сибирский государственный медицинский университет

Астма является гетерогенным заболеванием, проявления и течение которого различаются не только в зависимости от степени тяжести, но и могут изменяться со временем у каждого пациента. В некоторых случаях симптомы астмы, наблюдаемые в раннем возрасте, позже спонтанно разрешаются; в других, особенно при тяжелом течении заболевания, симптомы астмы остаются и могут прогрессировать. Проведенные во второй половине XX века продолжительные исследования выявили некоторые особенности ранних проявлений бронхиальной астмы и естественного течения заболевания. Полученные результаты в значительной степени меняют наши представления о механизмах патогенеза и прогрессирования заболевания, а также о факторах риска.

В 1964 г. было инициировано продолжительное исследование *The Melbourne Asthma Study*, имевшее своей целью проследить развитие астмы с детства до взрослого возраста. На основании данных опроса родителей 30 000 детей 1957 года рождения в исследование было включено 396 испытуемых в возрасте 7 лет с симптомами астмы, эпизодами свистящих хрипов (слышимых без стетоскопа), бронхитами и без таковых [11]. Участники были разделены на 4 группы: 1-я — дети, никогда не имевшие свистящих хрипов (контрольная группа $n=105$); 2-я — дети, имевшие менее 5 эпизодов свистящих хрипов, связанных с респираторной инфекцией ("легкий бронхит со свистящими хрипами", $n=74$); 3-я — дети, имевшие 5 эпизодов и более свистящих хрипов, связанных с респираторной инфекцией ("бронхит со свистящими хрипами", $n=104$); 4-я — дети, имевшие

свистящие хрипы, не ассоциированные с респираторной инфекцией ("астма", $n=113$).

Из 30 000 детей была выделена группа детей (5-я) с тяжелой астмой в возрасте 10 лет ("тяжелая астма", начало симптомов в первые 3 года жизни, персистирующие симптомы в возрасте 10 лет и существенные изменения функции внешнего дыхания (ФВД), $n=83$). Во всех группах каждые 7 лет проводили оценку выраженности симптомов, физикальное обследование, ФВД, определение бронхиальной реактивности в тесте с гистамином, уровня эозинофилов и общего IgE в крови, кожное алерготестирование, а также фиксировали объем терапии.

В возрасте 42 лет пациенты, продолжавшие участие в исследовании, были разделены на следующие группы: первая — "нет астмы" (нет эпизодов свистящих хрипов в течение последних 3 лет и более); вторая — "нечастые эпизоды свистящих хрипов" (были эпизоды свистящих хрипов в течение последних 3 лет, но не в течение 3 мес перед исследованием); третья — "частая астма" (эпизоды свистящих хрипов реже 1 раза в неделю в течение последних 3 мес); четвертая — "персистирующая астма" (не менее 1 эпизода свистящих хрипов в неделю в течение последних 3 мес).

Далее были проанализированы исходы астмы к 42-м годам в зависимости от того, к какой группе был отнесен испытуемый в возрасте 7-10 лет (рис.1). Оказалось, что не все дети "перерастают" астму. Кроме того, чем тяжелее астма у ребенка, тем меньше вероятность ее ремиссии во взрослом возрасте. Эти данные подтверждают предположение о преимущественной "стабильности перехода заболевания": дети с легкой астмой во взрослом возрасте имеют ремиссию или легкое течение заболевания, тогда как дети с тяжелой астмой страдают персистирующей тяжелой астмой и до достижения совершеннолетия.

Оценка динамики ФВД в течение периода наблюдения (с 7 до 42 лет) показала, что у испытуемых из групп "астма" (4-я) и "тяжелая астма" (5-я), сформированных в 7-10 лет, имеется сниженная функция легких во взрослом возрасте (рис.2.).

К концу периода наблюдения у участников обследования из 2-й и 3-й группы не обнаружено признаков бронхиальной обструкции. Было показано также, что персистирующая обструкция в возрасте

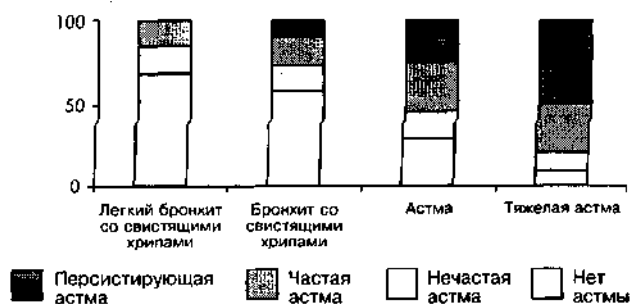


Рис.1. Исходы астмы к 42-м годам в зависимости от группы, к которой был отнесен пациент в возрасте 7-10 лет.

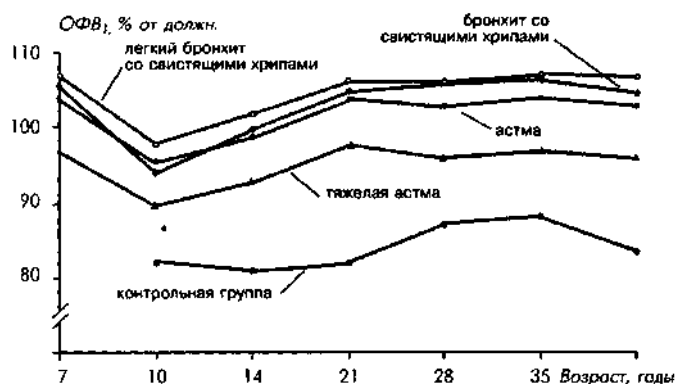


Рис.2. Динамика ОФВ₁ в исследовании *The Melbourne Asthma Study*.

28-42 лет ассоциирована с более частыми симптомами астмы в детском возрасте, что согласуется с развитием симптомов (изменением частоты свистящих хрипов) в отдельных группах. В возрасте 35 лет обследуемые из 2-й и 3-й группы, несмотря на отсутствие симптомов в предшествовавшие годы, имели большую бронхиальную гиперреактивность, чем участники обследования из контрольной (1-й) группы.

Стоит отметить, что полученные данные указывают на отсутствие существенного снижения функции легких с течением времени после 7-10 лет, даже у испытуемых из группы "тяжелая астма" (см. рис.2), следовательно, такие дети либо уже рождаются со сниженной функцией легких, либо это происходит в первые 7 лет жизни.

Анализ влияния терапии на естественное течение бронхиальной астмы показал, что участники исследования, не получавшие лечение ингаляционными кортикостероидами, к 35 годам имели функцию легких не хуже, чем обследуемые, получавшие терапию в возрасте 21, 28 или 35 лет, хотя в целом терапия была неадекватной и у многих пациентов, по мнению исследователей, заболевание могло бы быть контролируемым при надлежащем лечении.

Схожие результаты были получены в другом исследовании возрастной динамики ФВД, проведенном в группе детей с астмой и свистящими хрипами (*Tucson Children's Respiratory Study*) [8]. Наблюдаемые с периода новорожденности дети по достижении возраста 6 лет были разделены на группы по признаку наличия у них хрипов до 3 лет. Оказалось, что показатели легочной функции в возрасте до 1 года не отличались в группах детей, никогда не имевших свистящих хрипов, и детей имевших по меньшей мере 1 заболевание нижних дыхательных путей со свистящими хрипами в первые 3 года жизни и наличие свистящих хрипов к 6-и годам. Напротив, различия в этих группах в возрасте 6 и 11 лет были значимыми. Таким образом, снижение функции легких не является врожденным, а происходит в возрастном интервале от 1 года до 6 лет.

Приведенные выше данные эпидемиологических исследований позволили предположить существование нескольких фенотипов астмаподобных состояний.

Разделение на фенотипы основано на возрасте возникновения/разрешения и частоте симптомов, а также на взаимосвязи этих симптомов с внешнесредовыми воздействиями, в том числе и респираторными инфекциями (что использовалось авторами приведенных выше исследований). Наиболее обоснованным с точки зрения возможной этиологии и патогенетических механизмов представляется выделение 3 фенотипов (рис.3) [8,13]: 1) ранние проходящие свистящие хрипы (до 3 лет); 2) свистящие хрипы в дошкольном и раннем школьном возрасте, не связанные с атопией; 3) IgE-опосредованные свистящие хрипы/астма.

Ранние проходящие свистящие хрипы у большинства детей разрешаются до 3 лет и не ассоциированы с семейным анамнезом астмы и сенсibilизацией к аллергенам [7,13]. Основным фактором риска в данном случае скорее является измененная функция легких (сниженная эластичность дыхательных путей, повышенная динамическая растяжимость), нежели изначально высокая лабильность бронхов, поскольку при ранних проходящих свистящих хрипах не отмечено увеличения частоты положительных результатов в бронхопровокационном тесте с метахолином и у таких детей не обнаружено значимой вариации пиковой скорости выдоха в возрасте 11 лет [13]. Другими факторами риска могут быть недоношенность, курение матери в течение беременности, постнатальное воздействие табачного дыма, контакт с другими детьми в детских садах и старшими сибсами [4,13].

Основной причиной **свистящих хрипов, не связанных с атопией**, в раннем детстве является по всей вероятности респираторно-синтициальная вирусная инфекция (RSV) (*Tucson Children's Respiratory Study*) [8]. Дети, перенесшие RSV-инфекцию в первые 3 года жизни, имели более высокий риск развития свистящих хрипов в первые 10 лет жизни, который снижался с возрастом и был незначимым к 13-и годам. Исследователям не удалось обнаружить взаимосвязи перенесенной RSV-инфекции с наличием положительных кожных аллергопроб и

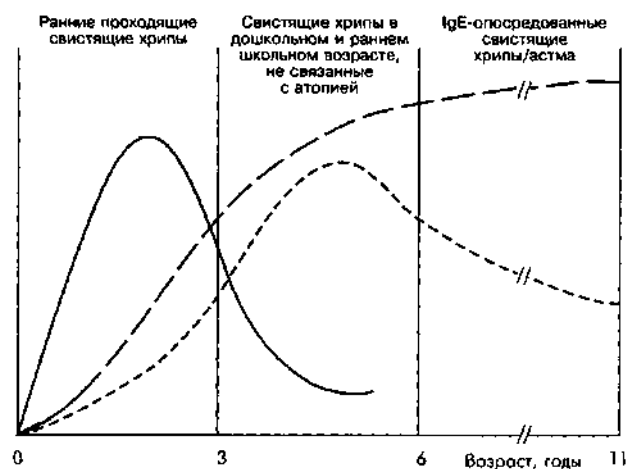


Рис.3. Распространенность различных фенотипов астмы в зависимости от возраста.

Результаты кожных аллергопроб и уровень сывороточного IgE у детей, перенесших заболевание нижних дыхательных путей в возрасте до 3 лет

Возбудитель	Позитивные кожные аллергопробы, %		Сывороточная концентрация IgE, IU/мл		
	в 6 лет	в 11 лет	в 9 мес	в 6 лет	в 11 лет
RSV	37,4	59,3	4,31	33,1	58,6
Парагрипп	40,7	52,9	3,25	26,0	78,5
Другие патогены (аденовирус, грипп, <i>Chlamydia</i> , ЦМВ, риновирус, бактерии, смешанные инфекции)	39,2	56,5	4,29	30,3	69,4
Негативные результаты микробиологического исследования	39,8	55,8	4,24	35,1	51,7
Контроль	39,7	58,9	4,25	39,5	64,8

уровнем сывороточного IgE в возрасте 6 и 11 лет (см. таблицу).

Более половины случаев **персистирующей астмы** начинается в возрасте до 3 лет и 80% — в возрасте до 6 лет, при этом, если астма манифестирует до 3 лет, то она отличается большей тяжестью, более выраженной бронхиальной гиперреактивностью и значительным дефицитом роста легочной функции [6]. Ранняя сенсibilизация к аллергенам играет важную роль в развитии персистирующей астмы. При проведении повторных (через 2 и 4 года от начала исследования) кожных аллергопроб у 380 детей в возрасте 8-10 лет оказалось, что испытуемые, сенсibilизированные на момент начала исследования, в 40% случаев имели астмаподобные симптомы и значительно больший риск развития астмы по сравнению с испытуемыми, не имевшими положительных результатов кожных аллергопроб в течение всего исследования, или с теми, у которых сенсibilизация сформировалась в процессе исследования [10]. В настоящее время выявлены некоторые внешнесредовые факторы, снижающие риск развития персистирующей астмы: контакт с другими детьми в раннем возрасте, контакт с домашними животными, контакт с сельскохозяйственными животными (дети, проживающие на фермах, имеют гораздо меньшую распространенность свистящего дыхания, положительных кожных аллергопроб и бронхиальной гиперреактивности по сравнению со сверстниками, проживающими в городах, хотя не понятно, с чем связан протективный эффект — с контактом с животными или отсутствием воздействия загрязнителей воздуха, характерного для города) [2,5,8,9]. Возможно, что воздействие высоких доз аллергенов в раннем возрасте дает протективный эффект: дети, проживающие в домах с низкой концентрацией домашней пыли, чаще демонстрируют положительные результаты аллергопроб, чем дети, проживающие в домах с большей концентрацией домашней пыли. Кроме того, контакт с высокими концентрациями домашней пыли ассоции-

рован с увеличением доли Т-клеток, продуцирующих интерферон-гамма, но не ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [3].

Кроме исследований возрастной динамики симптомов, были предприняты попытки оценить влияние фармакологических интервенций на течение заболевания. Наиболее масштабным проектом, начатым в 1991 г., является *Childhood Asthma Management Program*, основной целью которого было установить связь между продолжительностью течения заболевания и тяжестью астмы, а также оценить влияние длительной (в течение 4-6 лет) терапии будесонидом (200 мкг 2 раза в день) и недокромилом (16 мкг 2 раза в день) на функцию легких у детей в возрасте 5-12 лет, имеющих легкую и среднетяжелую астму [12]. Было обнаружено, что чем больше продолжительность заболевания (т.е. в данных условиях чем раньше начинается астма), тем тяжелее оно протекает, тем более выражена бронхиальная гиперреактивность, ниже значения ОФВ₁ (как до, так и после применения бронходилататора) и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Сенсibilизация к аллергенам не была связана с сниженной функцией легких, но ассоциирована с повышенной бронхиальной гиперреактивностью. При терапии будесонидом в течение первых 2 мес происходило значимое увеличение ОФВ₁ после применения бронходилататора, однако в дальнейшем показатель снижался и к концу лечебного периода не отличался от такового при применении плацебо (рис.4, а). Влияние недокромила на ОФВ₁ после применения бронходилататора во всех случаях не отличалось от плацебо. Наиболее выраженным эффектом активной терапии, продемонстрированным в данном исследовании, было значительное влияние будесонида на бронхиальную реактивность в тесте с метахолином (рис.4, б). При этом по завершении лечебного периода и последующих 4 мес без лечения пациенты, получавшие будесонид, недокромил или плацебо, не отличались по своей чувствительности к метахолину.

При терапии будесонидом в сравнении с плацебо наблюдалось меньшее количество госпитализаций,

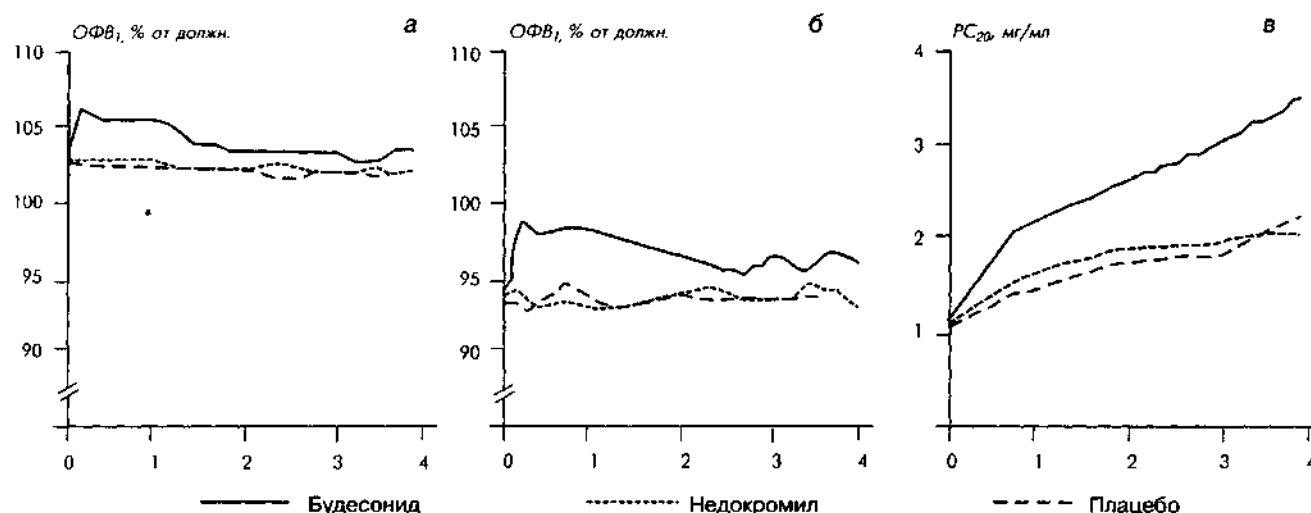


Рис.4. Изменение показателей $ОФВ_1$ до (б) и после (а) применения бронходилататора и PC_{20} (в) при применении будесонида, недокромिला натрия и плацебо.

По оси абсцисс — продолжительность терапии, годы.

обращений за неотложной помощью, курсов преднизона, а также меньшее количество симптомов и меньшая потребность применения сальбутамола. Применение недокромилла приводило только к меньшему количеству обращений за неотложной помощью и курсов преднизона по сравнению с плацебо.

Вместе с тем на протяжении 4 лет лечебного периода не было зарегистрировано дальнейшего падения $ОФВ_1$ после применения бронходилататора ни в одной из групп, включая группу, получавшую плацебо (рис.4, а).

Результаты этих исследований ставят под сомнение свойство ингаляционных кортикостероидов оказывать положительное влияние на функцию легких по крайней мере, если эти препараты применяются в возрасте старше 5-6 лет, т.е. когда, как это описано в *The Melbourne Asthma Study* и *Tucson Children's Respiratory Study*, происходит снижение функциональных показателей. Можно также предположить, что в данных клинических и возрастных группах процессы ремоделирования, развивающегося вследствие хронического воспаления в стенке бронхов, имели место в раннем возрасте, когда происходило снижение функции легких, при этом в дальнейшем ремоделирование не прогрессирует. Хроническое воспаление, характерное для персистирующей астмы, по всей видимости в описанных клинических группах ответственно только за симптомы и бронхиальную гиперреактивность или же существуют достаточно эффективные для предотвращения прогрессирования снижения функции легких эндогенные механизмы (репарации, ограничения активности воспаления и т.д.). С другой стороны, неизвестно, может ли такой интегральный показатель ФВД, как $ОФВ_1$, после применения бронходилататора быть достоверным, надежным, объективным и клинически значимым конечным показателем эффективности лечения астмы.

Проведенные исследования течения бронхиальной астмы позволили сделать важный вывод об относительной стабильности течения заболевания и ФВД. Инициация противовоспалительной терапии в возрасте 5-6 лет у пациентов, имеющих раннее начало заболевания и атопический статус, по всей видимости, не способна предотвратить снижение функции легких и позволяет контролировать только симптомы. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске предиктивных факторов, знание которых позволило бы с большой вероятностью выделить группу детей, предрасположенных к развитию персистирующего заболевания и провести исследование эффективности ранней фармакотерапии в сроки, являющиеся критическими для развития легких. В настоящее время существует предиктивный индекс, разработанный для детей в возрасте до 3 лет, которые имели 3 эпизода свистящих хрипов и более в предшествующий оценке год [1]. Этот индекс включает врачебный диагноз атопического дерматита/экземы или наличие астмы у одного из родителей в сочетании с двумя из следующих фенотипов, ассоциированных с астмой: периферическая эозинофилия, свистящие хрипы, не связанные с простудой или диагностированный врачом аллергический ринит. У 76% детей, которым в возрасте старше 6 лет была диагностирована астма, индекс был положительным, тогда как у 97%, не имевших астмы в возрасте старше 6 лет, этот индекс оказался отрицательным. Данное исследование вносит лишь небольшой (если какой-либо вообще) вклад в решение задачи доклинического прогнозирования развития заболевания, поскольку разработанный индекс валиден в группе детей, уже имеющих свистящие хрипы. Кроме того, остается невыясненным вопрос о критическом времени снижения функции легких: вполне вероятно, что оно предшествует или развивается параллельно с первыми проявлениями астмы.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют ответить на все вопросы, касающиеся прогнозирования развития и естественного течения бронхиальной астмы. Представляется перспективным и практически чрезвычайно важным изучение возможности проведения ранней, доклинической фармакологической интервенции, установление периода времени в который происходит снижение показателей ФВД. Предстоит также выяснить соотношение риск-польза и влияние подобного подхода на дальнейшее течение заболевания (возможное изменение ФВД, частоту симптомов, обострений, в том числе жизнеугрожающих и т.д.). Несмотря на большое количество нерешенных вопросов в области патогенеза бронхиальной астмы, ее клинической классификации, естественного течения, остаются неизменными современные подходы к лечению бронхиальной астмы, поскольку обеспечивают контроль симптомов заболевания, снижение частоты обострений, потребности в неотложной терапии, смертности и высокое качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. et al.* A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1403-1406.
2. *Ernst P., Cormier Y.* Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Ibid.* 161: 1563-1566.
3. *Gereda J.E., Leung D.Y., Thatayatikom A. et al.* Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680-1683.
4. *Hanrahan J.P., Brown R.W., Carey V.J. et al.* Passive respiratory mechanics in healthy infants. Effects on growth, gender, and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 670-680.
5. *Hesselmar B., Aberg N., Aberg B. et al.* Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 611-617.
6. *Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133-138.
7. *Martinez F.D.* Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 53-58.
8. *Martinez F.D.* Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367.
9. *Nilsson L., Castor O., Lofman O. et al.* Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999; 54: 716-721.
10. *Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J.* Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 65-74.
11. *Phelan P.D., Robertson C.F., Olinsky A.* The Melbourne asthma study: 1964-1999. *Ibid.* 2002; 109: 189-194.
12. *Spahn J.D., Szeffler S.J.* Childhood asthma: New insights into management. *Ibid.* 3-13.
13. *Stein R.T., Holberg C.J., Morgan WJ. et al.* Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.

Поступила 14.04.03