

ВКЛАД ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© Л.А. Желенина¹, А.Н. Галустян¹, Н.Б. Платонова², М.В. Куропатенко²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 25.01.2016

Принята к печати: 03.04.2016

Резюме. В работе представлены результаты проспективного исследования, проведенного с целью оценки вклада перинатальных факторов риска в формирование фенотипических вариантов бронхиальной астмы (БА) в детском возрасте. Из 712 детей, наблюдавшихся с момента появления первых эпизодов свистящего дыхания в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга, в изучаемую выборку вошло 238 детей с БА, сформировавшейся в последующие годы жизни. У 128 из них БА протекала в структуре atopической болезни (фенотип АБА), у 110 детей астма протекала в составе ограниченного поражения респираторного тракта (фенотип РБА). Было установлено, что в формирование БА с фенотипом АБА наиболее значимый вклад вносят наличие у матери БА, особенно астмы с дебютом в раннем возрасте, патологическое течение беременности и курение матери в период беременности, при котором возрастает частота тяжелого течения БА у потомства. Для астмы фенотипа АБА характерны более частый дебют в возрасте до 1 года, диагностика до 7 лет, наличие пищевой сенсибилизации в 70–90 % случаев и высокий уровень гипериммуноглобулинемии Е. В формирование фенотипа РБА наиболее значимый вклад вносят родоразрешение путем кесарева сечения, искусственное вскармливание и воздействие продуктов табакокурения в первые годы жизни. Для детей с астмой фенотипа РБА характерно отсутствие аллергической отягощенности семейного анамнеза или наличие у матери atopического дерматита. Для астмы фенотипа РБА характерны более поздний дебют и диагностика БА, крайне низкая частота пищевой сенсибилизации (менее 15 %), высокая частота гиперчувствительности к паторецепторным факторам и низкая частота гипериммуноглобулинемии Е, превышающей норму в 2 раза.

Ключевые слова: детская бронхиальная астма; фенотипы астмы; перинатальные факторы риска; пассивное курение; кесарево сечение; возраст дебюта.

CONTRIBUTION OF PRENATAL FACTORS AND IN FORMATION OF ASTHMA PHENOTYPES IN CHILDREN (PART I)

© L.A. Zhelenina¹, A.N. Galustian¹, N.B. Platonova², M.V. Kuropatenko²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (FSBSI IEM), Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):47-56

Received: 25.01.2016

Accepted: 03.04.2016

Abstract. Results of the prospective study conducted to assess the perinatal risk factors contribution in the asthma phenotypes formation in childhood are presented. Of 712 children, which have been observed from the first wheezing onset in St Petersburg's state ambulances, 238 children with bronchial asthma developed in later years of life were included in random sample. Bronchial asthma proceeded in the structure of atopical disease in 128 children (phenotype ABA), and as the part of the limited allergic lesion of respiratory tract – in 110 children (phenotype RBA). It was found that bronchial asthma in mother, especially mother's asthma with the early age onset, pregnancy pathology and maternal Smoking during pregnancy are the most significant risk factors which contribute in formation of ABA asthma phenotype. Maternal Smoking during pregnancy increased the frequency of severe asthma with ABA phenotype in the offspring during next years of their life. Clinically, the ABA phenotype is characterized by more frequent debut at the age of 1 year and usually diagnosed before 7 years of age, the presence of food sensitization in 70–90 % of cases, and a high level of hyperimmunoglobulinemia E. Such triggers as the Cesarean delivery, absence of the breastfeeding and exposure to tobacco products in the first years of life are the most significant risk factors in formation of the RBA asthma phenotype. The absence of allergic diseases in both parents or allergic rhinorrhea in mothers, later age debut and diagnosis of asthma, extremely low frequency of food sensitization (less than

15 %), high frequency of hyperresponsivity, and low frequency of hyperimmunoglobulinemia E, exceeds the norm in 2 times are the typical features of RBA asthma phenotype.

Keywords: pediatric asthma; phenotypes; perinatal risk factors; passive smoking; Caesarean section; age of debut.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодня общепризнана гетерогенность бронхиальной астмы (БА), описаны ее различные фенотипы среди взрослых больных и в детских возрастных группах, проводится большое число когортных и проспективных исследований, направленных на изучение особенностей различных фенотипов БА. Выделение фенотипов основывается на объединении в одну когорту пациентов с определенными возрастными, патогенетическими и клиническими особенностями БА [6, 15, 16]. Фенотипы детской астмы чаще всего выделяют в зависимости от наличия атопии, возраста появления первого эпизода свистящего дыхания или в зависимости от возрастной периодизации [4, 5]. В экспертных международных рекомендациях по диагностике, лечению и контролю БА у детей выделяют три возрастных периода: 0–5 лет, 6–11 и старше 12 лет, в каждом из которых БА имеет свои этиологические и клинико-патогенетические особенности. В последней редакции GINA-2014 детский возраст 5 лет и младше вынесен в самостоятельную группу, в отношении которой отдельно рассмотрены стратегии диагностики, лечения, контроля и профилактики, так как это тот возраст, когда начинают клинически проявляться результаты генно-средового взаимодействия, реализованного в период внутриутробного развития и в первые месяцы жизни [4].

Воздействие средовых факторов в перинатальный период оказывает наиболее значимое влияние на сценарий последующего развития БА. К важным с точки зрения первичной профилактики развития БА перинатальным факторам относятся здоровье женщины в период беременности, способ родоразрешения, характер вскармливания, контакт с поллютантами, в частности с табачным дымом, и ряд других факторов [2, 3, 9, 10, 12]. Однако нет полной ясности в вопросе, какова роль перинатальных факторов риска в формировании того или иного фенотипа БА. Ведь уже в детском возрасте астма гетерогенна и в зависимости от фенотипа имеет различную клиническую симптоматику и последующую возрастную динамику.

ЦЕЛЬ

В связи с обозначенной проблематикой было проведено проспективное исследование с целью оценки вклада перинатальных факторов риска в формирование фенотипических вариантов бронхиальной астмы в детском возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 712 детей, наблюдавшихся с момента появления первых эпизодов свистящего дыхания в амбулаторно-поликлинической сети Санкт-Петербурга и в консультативно-диагностических подразделениях ДГБ им. Св. Ольги, ДГБ № 1 и клинике СПбГПМУ, в изучаемую выборку вошло 238 детей (156 мальчиков и 82 девочки) с бронхиальной астмой, сформировавшейся в последующие годы жизни. В анализируемую группу не включались дети с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, а также дети, перенесшие асфиксию в родах или имевшие синдром дыхательных расстройств и/или бронхолегочную дисплазию.

Диагностика БА, определение степени тяжести заболевания, объем терапии и тактика ведения больных БА осуществлялись согласно национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы¹ и международному руководству GINA [4, 5]. У ряда наблюдаемых пациентов с БА имелись также атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР) и более редко встречающиеся аллергические заболевания. Диагностика и ведение пациентов с наличием атопического дерматита осуществлялись согласно отечественным согласительным документам и клиническим рекомендациям^{2, 3}. Диагностика и лечение АР проводились на основании критериев и рекомендаций, изложенных в отечественных⁴ и международных⁵ согласительных документах по лечению аллергического ринита [1, 8]. Все указанные документы применялись в редакции, действующей на момент обследования конкретного пациента. На этапе сбора катamnестических данных

¹ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. — М.: Российское респираторное общество, 2013.

² Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. — М., 2013.

³ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом / Минздрав РФ. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М., 2015.

⁴ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. — М., 2013.

⁵ ARIA — Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

особое внимание уделялось уточнению спектра перинатальных факторов.

Из 238 больных изучаемой выборки у 128 детей бронхиальная астма сочеталась с атопическим дерматитом и нередко с аллергическим ринитом, предшествовавшими или сопровождавшими развитие астмы. Эти пациенты с бронхиальной астмой в структуре атопической болезни составили первую группу, обозначенную нами АБА. Во вторую группу, обозначаемую в дальнейшем РБА, вошли 110 детей, у которых отмечалась БА без явной сопутствующей аллергопатологии (АД, РА, отеки Квинке, крапивница) либо имелось поражение только респираторного тракта — аллергический ринит и бронхиальная астма.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Анализируемые качественные данные были представлены в виде выборочных долей, выраженных в процентах, в группах с численностью n_1 и n_2 : $p_1 \pm Sp_1$ и $p_2 \pm Sp_2$, где p_1 и p_2 — доля признака в группах $n_{1,2}$, а Sp — стандартная ошибка доли p . Для проверки однородности сравниваемых групп на начальном этапе исследования применяли критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с учетом ограничений Кокрейна. Нулевая гипотеза об отсутствии различий долей p_1 и p_2 принималась, если эмпирическое значение критерия χ^2 было менее критического значения χ^2 для уровня значимости $\alpha = 0,05$. Для оценки различий долей применяли выборочный критерий Z (аналог критерия Стьюдента t для количественных данных). Нулевая гипотеза об отсутствии различий долей p_1 и p_2 принималась, если полученное выборочное значение Z было менее критического $Z_{\alpha} = 1,96$ для уровня значимости $\alpha = 0,05$ и $Z_{\alpha/2} = 2,241$ для уровня значимости $\alpha/2 = 0,025$. В случае малой численности сравниваемых групп рассчитывался двусторонний вариант точного критерия Фишера F . Силу взаимосвязи признаков оценивали с помощью нормированного для симметричной четырехпольной таблицы 2×2 коэффициента сопряженности Пирсона C' , рассчитанного по формуле Sakoda. Для оценки значимости факторов риска для формирования одного из двух фенотипов БА рассчитывали относительный риск RR (Relative Risk) и 95% доверительный интервал CI (Confidence Interval) для RR. С клинической точки зрения вклад фактора риска в формирование одного из двух фенотипов БА признавался значимым, если значение RR было больше единицы. В дальнейшем тексте при представлении частот и долей в процентах во всех случаях сначала указываются результаты для группы АБА (128 чел.), а затем результаты для группы РБА (110 чел.) независимо от

очередности упоминания групп в тексте. Для проведения статистического анализа использовали статистические пакеты IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Семейный аллергоанамнез. В структуре семейного анамнеза по сравнению с другими родственниками наличие аллергических заболеваний у матери является наиболее значимым фактором риска развития аналогичной патологии у потомства. При этом заболеваемость матери бронхиальной астмой существенно повышает риск развития бронхиальной астмы у ребенка, а степень риска зависит от фенотипа материнской БА [2, 11, 23].

Анализ аллергической наследственности по материнской линии показал, что у матерей детей группы АБА (102 чел.) чаще, чем у матерей детей группы РБА (72 чел.), выявлялась аллергическая патология ($79,7 \pm 3,6\%$ и $65,4 \pm 4,5\%$; $Z = 2,322$; $p = 0,020$), в структуре которой чаще встречалась БА ($42,2 \pm 3,0\%$ и $15,5 \pm 2,5\%$; $Z = 4,352$; $p < 0,001$), причем чаще наблюдалась материнская астма со стартом в раннем возрасте ($55,6 \pm 6,8\%$ и $17,7 \pm 9,2\%$; $Z = 2,454$, $p = 0,014$).

Если у матерей детей группы АБА преобладала респираторная аллергопатология (АР, БА) ($52,0 \pm 4,9\%$ и $30,6 \pm 5,4\%$; $Z = 2,653$; $p = 0,008$), то матери детей группы РБА чаще страдали атопическим дерматитом ($47,1 \pm 3,2\%$ и $63,9 \pm 4,3\%$; $Z = 2,039$; $p = 0,041$). Кроме того, в группе РБА в 2 раза чаще встречалось отсутствие аллергической патологии у обоих родителей ($9,4 \pm 1,8\%$ и $20,0 \pm 2,8\%$; $Z = 2,150$; $p = 0,032$). Отягощенный аллергологический анамнез по отцовской линии встречался в группах со сходной частотой ($41,4 \pm 3,0\%$ и $36,3 \pm 3,4\%$).

Перинатальные факторы. В период беременности здоровье женщины оказывает значимое влияние на формирование здоровья ребенка. Рядом авторов показано, что такие факторы, как неблагоприятное течение беременности, курение беременной женщины и способ родоразрешения, связаны с увеличением риска формирования бронхиальной астмы у потомства в последующие годы жизни [9, 12, 13, 18, 20, 21].

При сравнении фенотипических групп было установлено, что токсикоз первой половины и/или гестоз второй половины беременности у матерей детей группы АБА встречались чаще, чем в группе РБА ($46,9 \pm 3,0\%$ и $28,2 \pm 3,1\%$; $Z = 2,825$; $p = 0,005$). Частота курения матери в период беременности в группе АБА была выше, чем в группе РБА ($35,2 \pm 2,9\%$ и $21,8 \pm 2,9\%$; $Z = 2,118$; $p = 0,034$). Родоразрешение путем кесарева сечения в группе РБА встреча-

лось в 2 раза чаще, чем в группе АБА ($12,5 \pm 2,0\%$ и $25,5 \pm 3,0\%$; $Z = 2,399$; $p = 0,016$). Частота недоношенности была сходной в сравниваемых группах и составляла около 10% ($8,6 \pm 1,7\%$ и $10,0 \pm 2,1\%$). Обвитие пуповиной согласно данным анамнеза, собранного у матерей, встречалось в группах со сходной частотой: у 20 ($15,6 \pm 2,2\%$) и 26 ($23,6 \pm 3,0\%$) человек соответствующих групп.

Тяжесть течения БА. В процессе наблюдения в динамике у 100 человек (42%) была диагностирована БА легкой степени тяжести (ЛБА), у 74 человек (32%) — БА средней степени тяжести (СБА) и у 64 человек (26%) — БА тяжелого течения (ТБА). Частота ЛБА, СБА и ТБА в изучаемой выборке отличалась от таковой в популяции, так как в задачи исследования входил анализ факторов риска в зависимости от фенотипа астмы в группах, сравнимых по численности и исходным параметрам. Сходное соотношение в группах АБА и РБА легкой ($39,1 \pm 4,3\%$ (50) и $45,4 \pm 4,7\%$ (50); $\chi^2 = 0,992$; $p > 0,05$), средней ($31,2 \pm 4,1\%$ (40) и $30,9 \pm 4,4\%$ (34); $\chi^2 = 0,007$; $p > 0,05$) и тяжелой ($29,7 \pm 4,0\%$ (38) и $23,6 \pm 4,1\%$ (26); $\chi^2 = 1,102$; $p > 0,05$) степени тяжести течения БА исключает влияние данного параметра заболевания на различия в частоте анализируемых факторов риска.

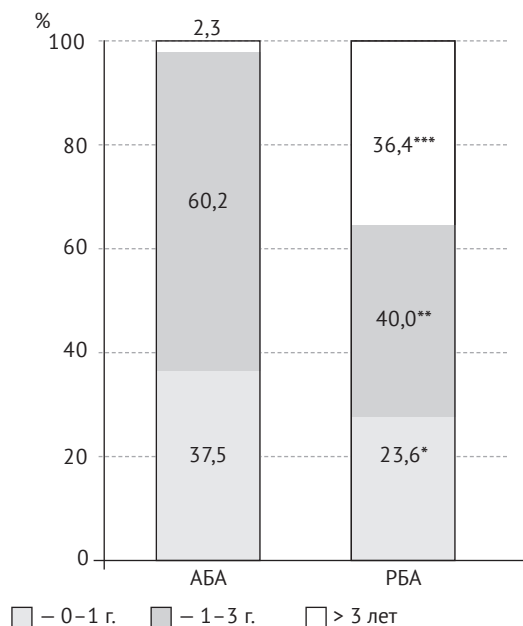
Пол, возраст и фенотип БА. Средний возраст детей анализируемой выборки составил $10,4 \pm 3,9$ года, возраст в группе АБА — $9,5 \pm 4,3$ года и в группе РБА — $11,5 \pm 3,1$ года. Отсутствие ста-

стистически значимых возрастных отличий сравниваемых групп исключает смешивающее влияние возраста при оценке вклада факторов риска БА. В целом в анализируемой выборке преобладали мальчики: М — $65,5 \pm 3,1\%$, Д — $34,5 \pm 3,1\%$. Соотношение мальчиков и девочек в фенотипических группах не отличалось от такового в выборке: АБА: М — $59,4 \pm 4,3\%$, Д — $40,6 \pm 4,3\%$; РБА: М — $72,7 \pm 4,2\%$, Д — $27,3 \pm 4,2\%$. Однако при сравнении групп оказалось, что в группе РБА мальчиков было статистически значимо больше, чем в группе АБА ($59,4 \pm 4,3\%$ и $72,7 \pm 4,2\%$; $Z = 2,024$; $p = 0,043$), а девочек соответственно меньше.

Возраст дебюта БА. В популяционных исследованиях показано, что у трети детей первые проявления синдрома бронхиальной обструкции (СБО) выявляются в первый год жизни или в раннем возрасте, но только у части из них в последующем формируется гиперреактивность трахеобронхиального дерева и в дальнейшем — бронхиальная астма [2, 4, 22]. В проведенном исследовании были получены аналогичные данные: из 712 детей, наблюдавшихся по поводу повторных эпизодов свистящего дыхания в первые годы жизни, в последующие годы БА сформировалась у 238 человек ($33,4 \pm 1,8\%$). При этом имелись значимые фенотипические различия. Так, при фенотипе астмы, протекающей в структуре «атопической болезни», практически у всех детей первый эпизод СБО отмечался в возрасте до 3 лет ($97,7 \pm 1,3\%$ и $63,6 \pm 4,6\%$), тогда как при фенотипе астмы, протекающей в структуре респираторной аллергической патологии, около трети пациентов заболевали в возрасте старше 3 лет ($2,3 \pm 1,3\%$ и $36,4 \pm 4,6\%$) (рис. 1).

Возраст диагностики БА. Несмотря на ранний возраст дебюта, диагностика бронхиальной астмы, как правило, происходит в более позднем возрасте, так как начальные проявления заболевания нередко расцениваются как синдром бронхиальной обструкции, возникающий на фоне респираторной вирусной инфекции [2, 8]. Кроме того, до 5 лет проведение функционального исследования органов дыхания технически проблематично. Все это приводит к тому, что, несмотря на дебют заболевания в раннем возрасте, в том числе у трети детей еще на первом году жизни, окончательная верификация диагноза БА происходит с задержкой на 1–3 года, а порой и больше.

В нашем исследовании наблюдалась аналогичная тенденция. Так, в группе АБА к трем годам астма была диагностирована у $39 \pm 2,9\%$ детей, и к 7 годам диагноз был установлен практически у всех детей этой группы ($93 \pm 2,3\%$). В группе РБА



* — $Z = 2,163$; $p = 0,031$; ** — $Z = 2,971$, $p = 0,003$; *** — $Z = 6,632$, $p < 0,001$

Рис. 1. Возраст дебюта бронхиальной астмы в группах АБА и РБА

к трем годам астма была диагностирована всего у $27 \pm 3,1\%$ детей, а после 7 лет диагноз БА устанавливался статистически значимо чаще, чем в группе АБА ($7,0 \pm 2,3\%$ и $17,3 \pm 3,6\%$; $Z = 2,243$; $p = 0,025$) (рис. 2).

Возраст дебюта и тяжесть БА. Дебют бронхиальной астмы легкой степени тяжести в группе АБА по сравнению с группой РБА в 2 раза чаще выявлялся на первом году жизни ($24,0 \pm 6,0\%$ и $12,0 \pm 4,6\%$; $RR = 2,0$; 95% CI $0,82 \div 4,9$) и в 1,8 раза чаще в возрасте от года до 3 лет ($70,0 \pm 4,6\%$ и $40,0 \pm 4,9\%$; $Z = 2,814$; $p = 0,005$), а в возрасте 3–7 лет — в 8 раз реже ($6,0 \pm 2,4\%$ и $48,0 \pm 5,0\%$; $Z = 4,505$; $p < 0,001$; $RR = 8,0$; 95% CI $6,07 \div 10,54$). Дебют БА средней степени тяжести в период до года встречался в группе АБА чаще, чем в группе РБА ($42,5 \pm 5,3\%$ и $17,6 \pm 4,8\%$; $Z = 2,050$; $p = 0,04$). В возрасте после 3 лет дебют среднетяжелой БА отмечался только в группе РБА ($0,0\%$ и $47,1 \pm 8,6\%$; $Z = 4,617$; $p < 0,001$). Половина случаев дебюта тяжелой БА пришлось на первый год жизни ($50,0 \pm 8,1\%$ и $53,8 \pm 9,8\%$), вторая половина — на возраст от 1 года до 3 лет ($50,0 \pm 8,1\%$ и $46,2 \pm 9,8\%$) независимо от фенотипа астмы.

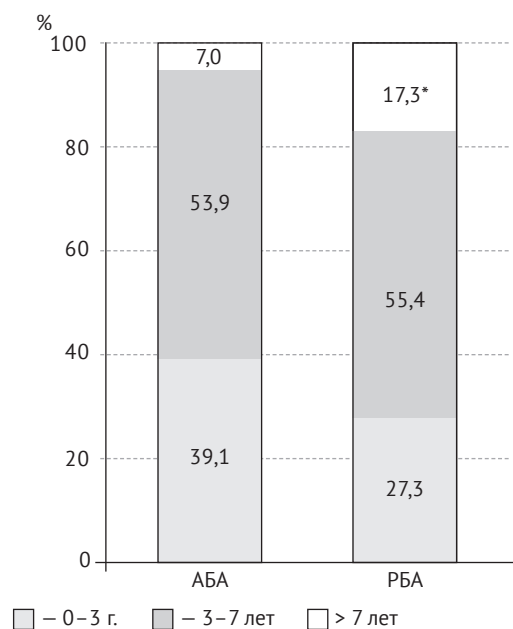
Возраст диагностики и тяжесть БА. Между группами отмечались различия по возрасту установки диагноза БА разной степени тяжести. Так, диагноз астмы легкой степени тяжести в группе АБА практически во всех случаях устанавливался до 7 лет ($96,0 \pm 2,8\%$ и $76,4 \pm 6,0\%$; $Z = 2,594$; $p = 0,009$), а в группе РБА четверть случаев диагностики ЛБА приходилась на возраст после 7 лет. Диагноз СБА в возрасте 0–3 года у детей группы АБА устанавливался в 2 раза чаще, чем в группе РБА ($40,0 \pm 7,7\%$ и $20,6 \pm 6,9\%$; $RR = 1,94$; 95% CI $0,91 \div 4,16$), а в возрасте 3–7 лет в группе РБА — в 1,4 раза чаще, чем в группе АБА ($47,5 \pm 5,4\%$ и $67,6 \pm 5,9\%$; $RR = 1,42$; 95% CI $0,81 \div 2,51$). Диагноз ТБА в 40% случаев устанавливался в возрасте до 3 лет ($39,5 \pm 5,1\%$ и $38,5 \pm 7,4\%$) и в половине случаев — с 3 до 7 лет ($55,3 \pm 5,1\%$ и $50,0 \pm 7,6\%$) независимо от фенотипа астмы.

Характер вскармливания. Значимым перинатальным фактором, профилактическая роль которого многократно продемонстрирована, является продолжительное естественное вскармливание [12, 14]. Искусственное вскармливание признано фактором риска, приводящим к увеличению частоты пищевой сенсibilизации и манифестации атопии [17]. В изучаемой выборке дети группы РБА (70 чел.) чаще, чем дети группы АБА (49 чел.), находились на искусственном вскармливании ($38,3 \pm 4,3\%$ и $63,6 \pm 4,6\%$; $Z = 3,770$; $p < 0,001$), при этом в группу «искусственников» входили как дети, не

получавшие грудного вскармливания, так и дети, получавшие его менее 3 месяцев. Среди пациентов с легкой степенью тяжести БА искусственное вскармливание в группе РБА встречалось статистически значимо чаще, чем в группе АБА ($42,0 \pm 7,0\%$ и $76,0 \pm 6,0\%$; $Z = 3,253$; $p = 0,001$), а среди пациентов со среднетяжелым ($37,5 \pm 5,2\%$ и $58,8 \pm 6,2\%$; $RR = 1,569$; 95% CI $0,962 \div 2,558$) и тяжелым течением БА ($34,2 \pm 4,9\%$ и $53,8 \pm 7,5\%$; $RR = 1,574$; 95% CI $0,980 \div 2,529$) искусственное вскармливание в группе РБА встречалось в полтора раза чаще, чем в группе АБА.

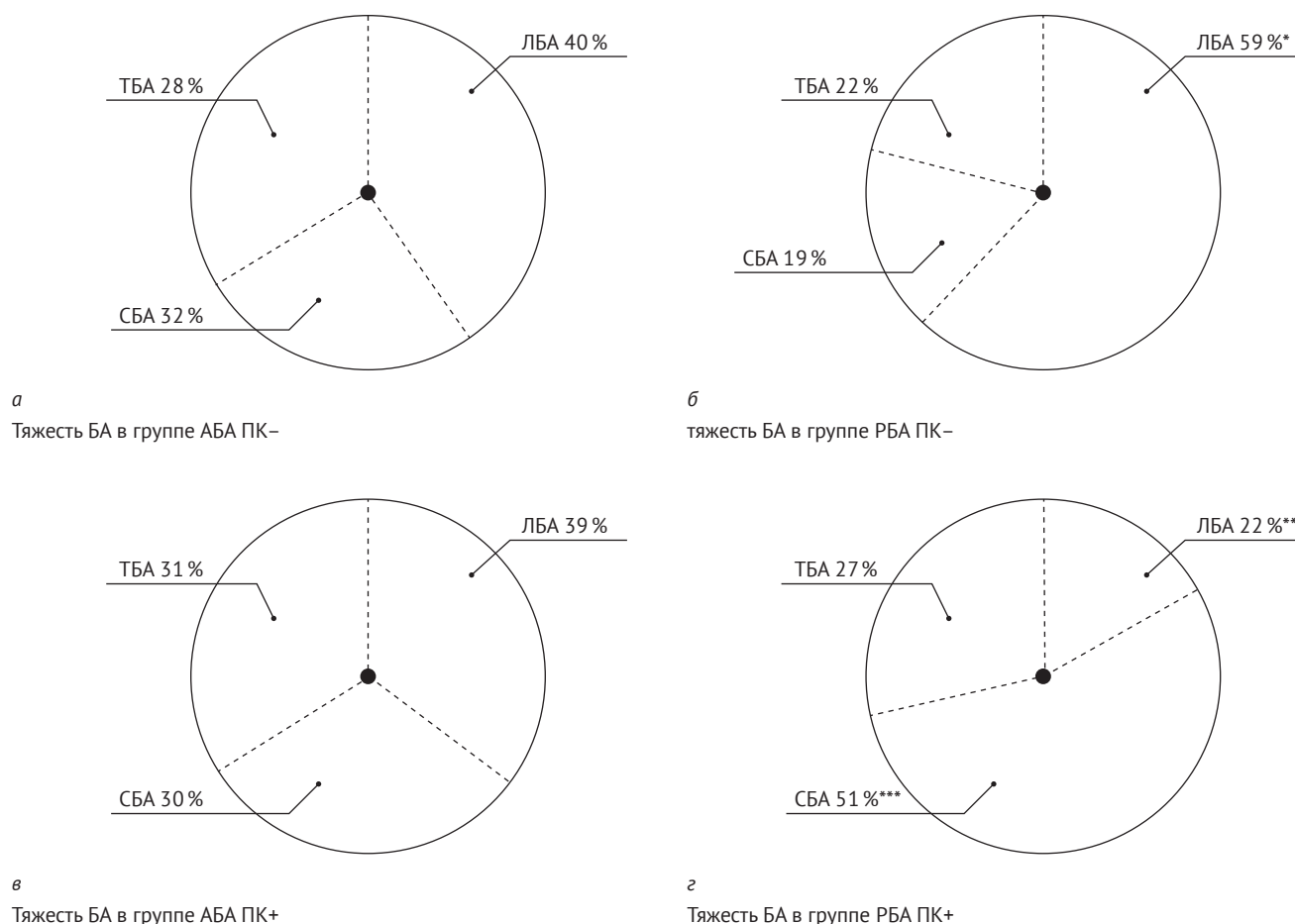
Пассивное курение. Еще одним значимым фактором риска формирования БА в раннем возрасте является воздействие табачного дыма [8, 9, 13, 16]. У детей изучаемой выборки, матери которых курили во время беременности, тяжелое течение астмы в группе АБА встречалось чаще, чем в группе РБА ($37,8 \pm 4,3\%$ и $12,5 \pm 5,5\%$; $Z = 4,193$; $p < 0,001$).

Частота проживания ребенка в первые годы жизни в семьях, где имеются курящие родственники, была сходной в группах АБА и РБА и составляла $42,2 \pm 4,4\%$ (54 чел.) и $37,3 \pm 4,6\%$ (41 чел.). Однако, если в группе АБА распределение детей по степеням тяжести не зависело от пассивного курения и было сходным среди не экспонированных (ЛБА — $39,2 \pm 5,7\%$; СБА — $32,4 \pm 5,4\%$; ТБА — $28,4 \pm 5,2\%$) и экспонированных к табачному дыму (ЛБА — $38,9 \pm 6,6\%$; СБА — $29,6 \pm 6,2\%$; ТБА —



* — $Z = 2,243$; $p = 0,025$

Рис. 2. Возраст диагностики бронхиальной астмы в группах АБА и РБА



ПК– — отсутствие воздействия табачного дыма; ПК+ — пассивное курение; * при сравнении а и б по частоте ЛБА $Z = 2,089, p = 0,03$; при сравнении в и г по частоте ЛБА; ** $Z = 3,618, p < 0,001$ и по частоте СБА; *** $Z = 3,340, p < 0,001$

Рис. 3. Частота бронхиальной астмы разной степени тяжести в группах АБА и РБА в зависимости от воздействия табачного дыма в раннем возрасте

31,5 ± 6,3 %) детей (рис. 3, а и 3, в), то в группе РБА среди детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, преобладали пациенты с легкой степенью тяжести БА (рис. 3, б). При этом частота ЛБА среди неэкспонированных пациентов группы РБА была выше, чем у неэкспонированных группы АБА (39,2 ± 5,7% и 59,4 ± 5,9%; $Z = 2,251; p = 0,025$) (рис. 3, а и 3, б) и выше, чем у экспонированных группы РБА (22,0 ± 6,5%; $Z = 3,618; p < 0,001$) (рис. 3, б и 3, г). Частота СБА среди экспонированных к табачному дыму детей группы РБА (51,2 ± 7,8%) была выше, чем среди неэкспонированных детей той же группы (18,8 ± 4,7%; $Z = 3,340; p < 0,001$) (рис. 3, б и 3, г) и выше, чем у экспонированных детей группы АБА (29,6 ± 6,2% и 51,2 ± 7,8%; $\chi^2 = 4,568; p < 0,05$).

Спектр сенсibilизации. В вариabельности спектра сенсibilизации между группами АБА и РБА значимых различий не было: около 70% всех детей

имели поливалентную сенсibilизацию, 20% были сенсibilизированы к двум аллергенам и 10% имели моносенсibilизацию или паторецепторную гиперчувствительность. Независимо от фенотипа бронхиальной астмы при легкой степени тяжести сенсibilизация к трем и более аллергенам встречалась в 50% случаев, при среднетяжелом течении БА — в 80% и при тяжелом течении БА поливалентная сенсibilизация имелаcь у 90% больных. Следует отметить, что пищевая сенсibilизация в группе АБА при ЛБА встречалась в 30 раз (64,0 ± 4,8% и 2,0 ± 1,4%; $Z = 6,380; p < 0,001$) и при СБА в 5 раз чаще (70,0 ± 4,9% и 14,7 ± 4,5%; $Z = 4,534; p < 0,001$), чем в группе РБА. При тяжелом течении БА различий по частоте пищевой сенсibilизации между группами не было. Кроме того, у детей из группы РБА при легкой степени тяжести БА на 20% чаще, чем в группе АБА, отмечалась гиперчувствитель-

ность к паторецепторным факторам ($50,0 \pm 7,1\%$ и $72,0 \pm 6,3\%$; $Z = 2,050$; $p = 0,040$). При СБА и ТБА различий в частоте паторецепторной гиперчувствительности не было.

В обеих группах примерно у половины детей наблюдалась гипериммуноглобулинемия Е ($53,9 \pm 4,4\%$ и $48,2 \pm 4,8\%$), но у детей группы АБА чаще, чем в группе РБА, регистрировалось более чем двукратное превышение верхней границы возрастной нормы IgE ($46,1 \pm 4,4\%$ и $27,3 \pm 4,2\%$; $Z = 2,858$; $p = 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам бронхиальная астма формируется лишь у трети детей из числа всех пациентов с проявлениями бронхиальной обструкции в первые годы жизни ($33,4 \pm 1,8\%$; 95% CI $30,0 \div 36,9\%$). В связи с этим необходимо отметить, что представленные в ряде публикаций данные о роли перинатальных факторов риска БА, основанные на анализе показателей в детских возрастных группах до 3 лет, анализируют смешанные выборки детей [18]. Поскольку дифференцировка свистящих хрипов в возрасте до 5 лет проблематична, то изучаемые выборки неизбежно включают как пациентов с БА, так и пациентов, у которых наблюдаемые в первые годы жизни эпизоды свистящего дыхания постепенно исчезают к 3–5 годам. По нашему мнению, для оценки роли перинатальных факторов риска формирования детской БА необходимо проведение проспективных исследований, включающих возрастные периоды как минимум от 0 до 7 лет.

Кроме того, нами было установлено, что более чем у трети детей с фенотипом астмы РБА дебют заболевания приходится на возраст после 3 лет ($36,4 \pm 4,6\%$; 95% CI $27,4 \div 45,4$). Причем по сравнению с астмой с фенотипом АБА риск диагностики заболевания в возрасте после 7 лет при фенотипе РБА в 2,5 раза выше ($RR = 2,46$; 95% CI $2,23 \div 2,71$). По нашему мнению, учитывая более позднюю диагностику БА у детей с астмой, протекающей в составе аллергического поражения респираторного тракта, анализ факторов риска будет корректным при оценке наблюдаемых пациентов не до 7, а как минимум до 10 лет. В противном случае при изучении возрастных групп первых лет жизни будут анализироваться факторы риска преимущественно в выборках детей, страдающих бронхиальной астмой, протекающей в структуре атопической болезни, и значительная часть детей с бронхиальной астмой фенотипа РБА окажется вне поля зрения исследователей.

Полученные нами результаты при исследовании сравнимых по возрасту фенотипических групп ($9,5 \pm 4,3$ и $11,9 \pm 3,1$ года) позволяют говорить о фе-

нотипической гетерогенности бронхиальной астмы в детском возрасте. Так, при астме, протекающей в структуре атопической болезни, когда клинические проявления, как правило, начинаются с симптомов атопического дерматита с последующим развитием аллергического ринита и бронхиальной астмы, ведущим, с нашей точки зрения, звеном патогенетических нарушений является атопическая наследственность. При этом в формировании данного фенотипа преобладают эффекты «материнских факторов»: наличие у матери аллергических заболеваний ($RR = 1,22$; 95% CI $1,04 \div 1,43$), особенно бронхиальной астмы ($RR = 2,24$; 95% CI $1,42 \div 3,53$), и в еще большей степени — БА со стартом в детском возрасте ($RR = 3,15$; 95% CI $1,10 \div 9,04$), а также патологическое течение беременности ($RR = 1,66$; 95% CI $1,17 \div 2,36$) и курение матери в период внутриутробного развития плода ($RR = 1,61$; 95% CI $1,05 \div 2,46$). Аналогичные данные были получены Вахарловской и др. [3]. Сходное количество мальчиков и девочек, имеющих фенотип астмы АБА ($59,4 \pm 4,3\%$ и $40,6 \pm 4,3\%$), подтверждает преобладающую роль факторов, эффекты которых реализуются в антенатальный период и не зависят от пола ребенка. Запуск атопических реакций при фенотипе астмы АБА происходит на этапе внутриутробного развития, а после рождения действие средовых факторов риска приводит к усугублению уже имеющихся аллергических процессов.

Более поздний возраст дебюта БА, протекающей в составе аллергического поражения респираторного тракта, позволяет предположить, что в формировании данного фенотипа астмы преобладают эффекты средовых факторов, действующих в постнатальный период. Родоразрешение путем кесарева сечения может рассматриваться как самый ранний фактор риска формирования астмы фенотипа РБА. В ряде работ показано, что риск формирования БА при кесаревом сечении возрастает на 20% [21]. В то же время другие исследователи не находят связи между родоразрешением путем кесарева сечения и атопическими заболеваниями [20]. Рядом исследователей в качестве причины возрастания риска БА предполагается отсутствие протективного эффекта заселения материнской микробиоты в процессе естественных родов [13]. Однако при исследовании генома микробиома плаценты показана его наибольшая схожесть с микробиомом ротовой полости матери, что противоречит предыдущей гипотезе [7]. При этом у детей, рожденных кесаревым сечением, наблюдается большее разнообразие микробного сообщества в верхних дыхательных путях по сравнению с родившимися естественным путем [19]. То есть на сегодня нет единого понимания механизмов, лежащих в основе

того, что при родоразрешении кесаревым сечением в последующем у детей чаще выявляются аллергические заболевания, включая астму. Поскольку, согласно полученным нами данным, роды кесаревым сечением являются значимым фактором риска формирования астмы фенотипа РБА ($RR = 2,04$; 95% CI $1,79 \div 2,31$; $C' = 0,232$ — средняя сила связи), то, вероятно, основным патогенетическим компонентом является нарушение механизмов переключения на легочное дыхание при отсутствии прохождения родовых путей.

Еще одним значимым и часто описываемым в литературе фактором риска развития астмы является пассивное курение [9, 20]. В нашем исследовании показана зависимость эффектов данного фактора от возраста экспонирования и фенотипа астмы. Если курение матери в период беременности приводит к дефектам, сопровождающимся ростом атопии у потомства, и вносит значительный вклад в формирование астмы фенотипа АБА ($RR = 1,61$; 95% CI $1,05 \div 2,46$), то воздействие продуктов табакокурения в первые годы жизни, согласно полученным нами данным, встречалось примерно у 40% пациентов исследуемой выборки независимо от фенотипа БА ($42,2 \pm 4,4\%$ и $37,3 \pm 4,6\%$). Однако данный вывод об отсутствии различий во вкладе пассивного курения в первые годы жизни в формирование фенотипов БА, на первый взгляд кажущийся верным, на самом деле ошибочен, так как не учитывает тяжести течения заболевания в фенотипических группах. Сравнение эффекта табачного дыма в зависимости от степени тяжести течения БА показало, что при фенотипе АБА частота тяжелой БА была одинаковой при экспонировании как в антенатальном, так и в постнатальном периоде ($37,8 \pm 7,2\%$ и $31,5 \pm 6,3\%$), тогда как для фенотипа РБА характерен высокий риск формирования тяжелой БА при постнатальном воздействии табачного дыма ($RR = 2,15$; 95% CI $1,69 \div 2,73$). Пассивное вдыхание табачного дыма в ранние годы жизни детьми с фенотипом РБА более чем в 2 раза повышает риск формирования СБА по сравнению с неэкспонированными детьми с астмой данного фенотипа ($RR = 2,71$; 95% CI $1,47 \div 4,98$) и почти в 2 раза по сравнению с экспонированными детьми группы АБА ($RR = 1,72$; 95% CI $1,37 \div 2,14$). Среди детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, БА легкой тяжести течения при фенотипе РБА по сравнению с фенотипом АБА встречалась в 1,5 раза чаще ($RR = 1,52$; 95% CI $1,07 \div 2,14$). Таким образом, эффект продуктов табакокурения не только зависит от времени воздействия на формирующуюся иммунную систему ребенка, но и приводит к утяжелению течения БА в структуре ограниченного аллергического поражения респираторного трак-

та. В связи с этим изучение последствий пассивного курения без учета фенотипа детской астмы, представленное в большинстве публикаций, нам кажется недостаточно информативным [9, 11].

Аналогичный вывод можно сделать, анализируя публикации, посвященные оценке искусственного вскармливания как фактора риска формирования БА. При анализе данного фактора риска ряд авторов приходит к выводу о наличии протективного эффекта естественного вскармливания, в ряде работ показан триггерный эффект искусственного вскармливания, а некоторые авторы указывают на возможный триггерный эффект и естественного вскармливания [3, 13, 17]. В нашем исследовании наглядно продемонстрировано, что риск формирования фенотипа РБА среди детей, находившихся на искусственном вскармливании, выше, чем риск формирования фенотипа АБА ($RR = 1,66$; 95% CI $1,25 \div 2,21$), причем наиболее выражена данная зависимость при ЛБА ($RR = 1,81$; 95% CI $1,05 \div 3,13$; $C' = 0,462$ — сила связи относительно сильная). Тогда как при среднетяжелом и тяжелом течении астмы у детей с фенотипом РБА, по сравнению с группой АБА, относительный риск влияния искусственного вскармливания был ниже ($RR = 1,58$; 95% CI $1,13 \div 2,20$; $C' = 0,287$ — сила связи средняя).

При астме фенотипа АБА у детей не только более высокий уровень аллергической отягощенности семейного анамнеза по материнской линии, чем при фенотипе РБА, при котором в 20% случаев аллергическая патология отсутствует у обоих родителей ($RR = 2,13$; 95% CI $1,91 \div 2,38$), но и чаще выявляется высокий уровень гипериммунноглобулинемии Е, превышающий верхнюю границу возрастной нормы более чем в 2 раза ($RR = 1,69$; 95% CI $1,18 \div 2,42$). Для фенотипа АБА характерна более высокая частота пищевой сенсibilизации ($64,8 \pm 4,2\%$ и $16,4 \pm 3,5\%$; $Z = 7,412$; $p < 0,001$; $RR = 3,96$; 95% CI $2,55 \div 6,16$), в то время как для фенотипа РБА характерен более высокий шанс гиперчувствительности к паторецепторным факторам при ЛБА ($OR = 2,29$; 95% CI $1,12 \div 5,89$). Все эти различия, как и преобладание мальчиков при астме с фенотипом РБА по сравнению с фенотипом АБА, подтверждают наличие разных патогенетических механизмов формирования указанных фенотипов. Результаты проведенного исследования могут дополнить представления клиницистов о гетерогенности «астматического синдрома» в детском возрасте и в очередной раз подтвердили чрезвычайную актуальность профилактики формирования бронхиальной астмы в период, названный в GINA-2014 «окном неблагоприятных возможностей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. — М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. [Allergology. Federal clinical recommendations. Editors: Acad RAS RM Khaitov, prof. NI Ilyin. Moscow: Farmarus Print Media; 2014. (In Russ).]
2. Беляева Л.М., Панулина Н.И., Микulich Н.В. Атопическая болезнь у детей: возрастная эволюция, роль неинфекционных и инфекционных факторов в ее формировании. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сб. аннотир. докл. III Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2010. — С. 18–21 [Belyaeva LM, Panulina NI, Mikul'chik NV. Atopicheskaya bolezni' u detey: vozrastnaya evolyutsiya, rol' neinfektsionnykh i infektsionnykh faktorov v ee formirovaniy. Infektsionnye aspekty somaticheskoy patologii u detey. (Conference proceedings). Moscow; 2010; 18–21 (In Russ).]
3. Вахарловская М.В., Петрова М.А., Лаврова О.В., и др. Состояние здоровья и некоторые генотипические особенности детей, родившихся у матерей с бронхиальной астмой // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13. — № 2. — С. 59–63. [Vakharlovskaya MV, Petrova MA, Lavrova OV, et al. Health and some genotypic characteristics of children born to mothers with asthma. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal*. 2013;13(2):59–63 (In Russ).]
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2015. — 148 с., ил. [Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2014 g.). Ed by A.S. Belevskiy. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2015;148. (In Russ).]
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — 4-е изд. — М., 2012. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika". 4th ed. Moscow; 2012. (In Russ).]
6. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. — 2014. — Т. 2. — № 2. — С. 11. [Nenasheva NM. Asthma phenotypes and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;2(2):11. (In Russ).]
7. Aagaard K, Ma J, Antony K.M, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237–65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. Burney PG [added]; Johnston SL [added]; Warner JO [added]. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049–62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
9. Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med*. 2015;13:327–34. doi: 10.1186/s12967-015-0690-y.
10. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735–45. doi: 10.1542/peds.2011-2196.
11. Chih-Chiang, Rong-Fu Chen, Ho-Chang Kuo. Different Implications of Paternal and Maternal Atopy for Perinatal IgE Production and Asthma Development. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:132–42.
12. Cook-Mills Joan M. Maternal Influences over Offspring Allergic Responses. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(2):501–18. doi: 10.1007/s11882-014-0501-1.
13. Cuppari C, Manti S, Salpietro A, et al. Mode of delivery and risk for development of atopic diseases in children. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(5):344–51. doi: 10.2500/aap.2015.36.3870.
14. Dotterud CK, Storø O, Simpson MR, et al. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health*. 2013;13:123. doi: 10.1186/1471-2458-13-123.
15. Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, et al. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J*. 2016;47(1):499–509. doi: 10.1183/13993003.00284-2015.
16. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):664–70. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.010.
17. Hartwig IR, Sly PD, Schmidt LA, et al. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):160–9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.033.
18. Havstad S, Johnson CC, Kim H, et al. Atopic phenotypes identified with latent class analyses at age 2 years. *J Allergy Clin Im*. 2014;134(3):722–7.
19. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, et al. Early risk factors for pubertal asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):164–76. doi: 10.1111/cea.12409.
20. Huang L, Chen Q, Zhao Y, et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma*. 2015;52(1):16–25. doi: 10.3109/02770903.2014.952435.
21. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy*

- Clin Immunol.* 2016;137(2):587-90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040.
22. Lasso-Pirot A, Delgado-Villalta S, Spanier AJ. Early childhood wheezers: identifying asthma in later life. *J of Asthma and Allergy.* 2015;8:63-73.
23. Paaso EMS, Jaakkola MS, Rantala AK, et al. Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age of asthma: a prospective cohort study. *Respiratory Research.* 2014;15:152-61. doi: 10.1186/s12931-014-0152-8.

◆ Информация об авторах

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jelenina@mail.ru.

Анна Николаевна Галустян — канд. мед. наук, доцент. Кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jelenina@mail.ru.

Наталья Борисовна Платонова — аспирант отдела экологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: plato.nat@yandex.ru.

Мария Валентиновна Куропатенко — канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела экологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: mvkur@yahoo.com.

◆ Information about the authors

Liudmila A. Zhelenina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: jelenina@mail.ru.

Anna N. Galustyan — MD, PhD, Associate Professor, Department of Allergology and Clinical immunology AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: jelenina@mail.ru.

Natalya B. Platonova — post-graduate student of the Department of Ecological Physiology. Institute of Experimental Medicine. E-mail: plato.nat@yandex.ru.

Mariya V. Kuropatenko — MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher of the Department of Ecological Physiology. Institute of Experimental Medicine. E-mail: mvkur@yahoo.com.