

Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста

О.Г. Рыбакова, И.А. Федоров

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск



Оригинальная
статья

Цель исследования: на основании клинических данных и показателей цитологии индуцированной мокроты (ИМ), полученных при динамическом наблюдении за детьми группы риска по формированию бронхиальной астмы (БА), разработать рекомендации по ранней диагностике заболевания.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 54 ребенка. Метод выборки — сплошной, по мере обращения за консультацией к аллергологу. Критерии включения: один и более эпизодов острого обструктивного бронхита в анамнезе, возраст детей от 1 года до 5 лет. В начале исследования и через 18 месяцев проводили осмотр всех детей, сбор анамнеза, исследование лабораторных показателей (количества эозинофилов в общем анализе крови, уровня общего IgE крови), цитологии назального секрета (НС) и ИМ.

Результаты. За время наблюдения у 29 детей БА не манифестировала (первая группа), у 25 детей манифестировала (вторая группа). На момент начала исследования во второй группе было больше детей со статистически значимо повышенным количеством эозинофилов крови, НС и уровнем общего IgE крови, с количеством эозинофилов ИМ $\geq 2,5\%$ (76% пациентов против 34,5%) и $\geq 5\%$ (52% против 17,2%). Количество эозинофилов ИМ у участников второй группы было высоким — 6% (2,4–17%), причем на момент окончания исследования отмечено его существенное возрастание — в 2 раза, до 12% (4–22%).

Заключение. Мы предлагаем использовать количество эозинофилов ИМ $\geq 5\%$ как доступный, воспроизводимый и эффективный биомаркер ранней диагностики БА у детей (эффективность — 94,4%). В то же время при получении меньшего количества эозинофилов ИМ (от $\geq 2,5\%$ до $< 5\%$) рекомендуем применять сочетание этого параметра с положительным индексом риска астмы. При таком сочетании диагноз БА будет вероятен уже в 70,4% случаев. На основании полученных данных нами предложена схема ранней диагностики БА у детей раннего возраста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, острый обструктивный бронхит, эозинофилы, индуцированная мокрота, индекс риска астмы, дети.

Вклад авторов: Рыбакова О.Г. — проведение исследования, анализ информации, статистическая обработка полученных данных, написание статьи; Федоров И.А. — планирование и организация исследования, анализ информации, написание статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Рыбакова О.Г., Федоров И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 43–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45

Diagnosing Asthma in Young Children

O.G. Rybakova, I.A. Fedorov

South Ural State Medical University, Russian Ministry of Health; 16 Vorovsky St., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

Study Objective: To develop guidelines for the early diagnosis of asthma, based on clinical findings and the cytology of induced sputum samples obtained during periodic follow-up of children at risk for this disorder.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials and Methods: Fifty-four children were monitored. These children were selected by continuous sampling and enrolled in the study at the time of a visit to an allergy specialist. Criteria for inclusion in the study were a history of one or several episodes of acute obstructive bronchitis and age between one and five. All of the children were examined at baseline and after 18 months, with their medical history data being recorded and laboratory parameters evaluated (eosinophil count as shown in a CBC and total blood IgE), as well as cytology of nasal discharge and induced sputum samples.

Study Results: During the observation period, 29 children (Group 1) had no signs of asthma and 25 children (Group 2) had some manifestations of this disease. At baseline more children in Group 2 than in Group 1 had statistically significant elevated blood and nasal discharge eosinophil levels and total blood IgE levels. The number of patients with an eosinophil percentage in induced sputum samples of $\geq 2.5\%$ and $\geq 5\%$ was also higher to a statistically significant degree in Group 2: 76% vs. 34.5% (in Group 1) and 52% vs. 17.2% (in Group 1), respectively. Patients in Group 2 had high eosinophil levels in induced sputum samples (6% [2.4–17%]), which showed a significant, two-fold increase to 12% (4–22%) by the end of the study.

Conclusion: The authors propose to use eosinophil percentage in induced sputum samples of $\geq 5\%$ as an easily assessed, reproducible, and effective biomarker for the early diagnosis of asthma in children, with an effectiveness of 94.4%. In patients with lower levels of eosinophils in induced sputum samples (from $\geq 2.5\%$ to $< 5\%$), this criterion should be assessed together with a positive Asthma Predictive Index. A combination of these factors is associated with a 70.4% chance of asthma. Based on the data obtained, the authors propose an algorithm for the early diagnosis of asthma in young children.

Keywords: asthma, acute obstructive bronchitis, eosinophils, induced sputum, Asthma Predictive Index, children.

Contribution: Rybakova, O.G. participated in conducting the study, analyzing information, statistical analysis of the data obtained, and writing the article. Fedorov, I.A. contributed to designing and organizing the study, analyzing information, and writing the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Rybakova O.G., Fedorov I.A. Diagnosing Asthma in Young Children. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 43–45. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Рылеева, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. E-mail: gallo53@mail.ru (Окончание на с. 44.)



Original
Paper

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенной хронической патологией нижних дыхательных путей у детей. Однако своевременная диагностика БА зачастую, по данным ряда литературных источников, запаздывает на несколько лет [1–3]. Основное заболевание, с которым педиатры, аллергологи дифференцируют БА, — острый обструктивный бронхит (ООБ). Дифференциальный диагноз ООБ и БА, особенно если это первый эпизод бронхиальной обструкции, представляет трудности, что связано в основном с одинаковыми клиническими проявлениями [1–6].

По типу воспаления при БА на современном этапе специалисты выделяют несколько воспалительных фенотипов: эозинофильный, нейтрофильный, малогранулоцитарный и смешанные варианты. Эозинофильный фенотип наиболее изучен и ассоциирован с атопической формой БА, связан с атопическим дерматитом и аллергическим риноконъюнктивитом, дебютом в детском возрасте [7, 8]. Возникает вопрос: как реально подтвердить эозинофильный воспалительный фенотип непосредственно в практической деятельности, а не использовать этот термин по наитию или привычке?

В конце 1990-х гг. «золотым инвазивным стандартом» диагностики БА были бронхоскопия и бронхобиопсия. Отсутствие этого «инструмента» в настоящее время по этическим требованиям привело к тому, что среди практических врачей стало существовать положение, что БА — только клинический диагноз! На основании проведенных популяционных исследований многочисленные эксперты Global Initiative for Asthma заключили, что эпизоды свистящих хрипов широко распространены среди детей раннего возраста, однако БА формируется далеко не во всех случаях [8, 9]. Таким образом, с одной стороны, дети, перенесшие один и более эпизодов ООБ, являются группой риска формирования БА, с другой стороны, врачам необходимо выявлять детей уже с манифестацией БА.

J.A. Castro-Rodríguez в 2011 году предложил внедрить в практику индекс риска астмы [4], который позволил бы сузить диагностическую группу, но в результате оказалось, что он положителен лишь у 48% больных БА. Из-за невысокой положительной прогностической ценности данного индекса и того, что примерно у трети детей с БА не отягощен семейный анамнез по атопии и нет коморбидных аллергических заболеваний [1, 3, 4, 10], для более точной и ранней диагностики БА возникла необходимость усовершенствовать существующий алгоритм путем добавления маркера или маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Так, метод индуцированной мокроты (ИМ), «пришедший» в педиатрию из взрослой службы, является безопасным, может применяться у детей любого возраста и, самое главное, несет информацию, в частности о наличии или отсутствии эозинофильного воспалительного фенотипа на уровне нижних дыхательных путей, что может помочь врачам в ранней диагностике БА и ее дальнейшей мониторинговании во время проводимой базисной терапии.

Цель исследования: на основании клинических данных и показателей цитологии ИМ, полученных при динамическом наблюдении за детьми группы риска развития БА, разработать схему ранней диагностики заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное когортное исследование, которое длилось с 2005 по 2015 год. Под наблюдением неодномоментно находились 54 ребенка. Метод выборки — сплошной, по мере обращения за консультацией к врачу-аллергологу МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска при условии желания родителей, чтобы их дети участвовали в исследовании, и соответствия критериям включения.

Критерии включения: один и более эпизодов ООБ в анамнезе, возраст от 1 года до 5 лет. Все дети в начале исследования и через 18 месяцев проходили обследование с определением лабораторных показателей: количества эозинофилов в общем анализе крови, уровня общего IgE крови, цитологии назального секрета (НС) и ИМ [11]. При этом диагностически значимым считалось количество эозинофилов в ИМ $\geq 2,5\%$ [12].

Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0. Для сравнительного анализа данных при отличном от нормального распределении количественных признаков использовали непараметрический U-тест Манна — Уитни и критерий Вилкоксона. В то же время для анализа точности диагностического метода строили ROC-кривую (ROC — Receiver operating characteristic curve). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 54 обследованных детей в течение 18 месяцев БА была установлена у 25 (46,3%), из них у 22 (88%) диагноз выставлен в возрасте до 5 лет. В зависимости от манифестации БА в конце исследования пациенты были разделены на две группы: дети без БА на момент окончания исследования (первая группа, $n = 29$) и дети с установленным диагнозом БА (вторая группа, $n = 25$). Эти группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Для детей второй группы характерна большая частота клинических проявлений эпидермальной, растительной сенсibilизации и реакций на две и более группы аллергенов ($p < 0,01$).

По количеству эпизодов ООБ в анамнезе между группами в начале исследования различий не было, за период наблюдения число детей с повторными эпизодами ООБ во второй группе стало существенно больше (в 2,6 раза), чем в первой. У детей второй группы также значительно чаще возникал синдром бронхиальной обструкции в первые двое суток от начала острой респираторной инфекции, который, как правило, сочетался с действием предполагаемого аллергена.

У 14–38% участников первой группы тоже выявлялись вышеперечисленные респираторные симптомы, характерные для БА, что могло создавать объективные трудности при постановке диагноза. Необходимо отметить, что наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у детей обеих групп существенно не различалась.

На момент начала исследования во второй группе было статистически значимо больше детей с повышенными количеством эозинофилов крови, уровнем общего IgE крови, содержанием эозинофилов НС, с количеством эозинофилов ИМ $\geq 2,5\%$ (76% пациентов против 34,5%)

Федоров Игорь Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. E-mail: ifedorov@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 43.)

и $\geq 5\%$ (52% против 17,2%). Количество эозинофилов ИМ у участников второй группы было высоким — 6% (2,4–17%), причем на момент окончания исследования отмечено его значительное возрастание — в 2 раза, до 12% (4–22%) — на фоне существенного снижения количества нейтрофилов, в то время как в первой группе количество эозинофилов ИМ значимо не изменилось.

Анализ ROC-кривых на основании данных стандартных лабораторных показателей (эозинофилы крови, уровень общего IgE крови) и количества эозинофилов ИМ у обследованных установил, что эффективным критерием диагностики БА у детей раннего возраста из групп риска по ее формированию является количество эозинофилов ИМ $\geq 5\%$.

Однако при выявлении количества эозинофилов ИМ $< 5\%$ мы рекомендуем также оценивать индекс риска астмы [4]. При положительном индексе и количестве эозинофилов в ИМ в интервале от $\geq 2,5\%$ до $< 5\%$ вероятность диагноза БА составила 70,4%, что в 1,52 (95%-ный ДИ: 1,04–2,23) раза выше, чем вероятность диагноза БА только при положительном индексе риска астмы без оценки количества эозинофилов ИМ — 48,1%. Таким образом, мы констатируем, что данный диагностический подход позволяет значительно увеличить прогностическую ценность общепринятого индекса при его использовании именно в сочетании с определением количества эозинофилов в ИМ [13].

Важным результатом нашей работы стало и то, что при повторном выявлении у детей из группы риска прироста количества эозинофилов ИМ до 5% и выше вне зависимости от изначального показателя ($< 2,5\%$ или $\geq 2,5\%$) диагноз БА будет вероятен в 95,2% случаев.

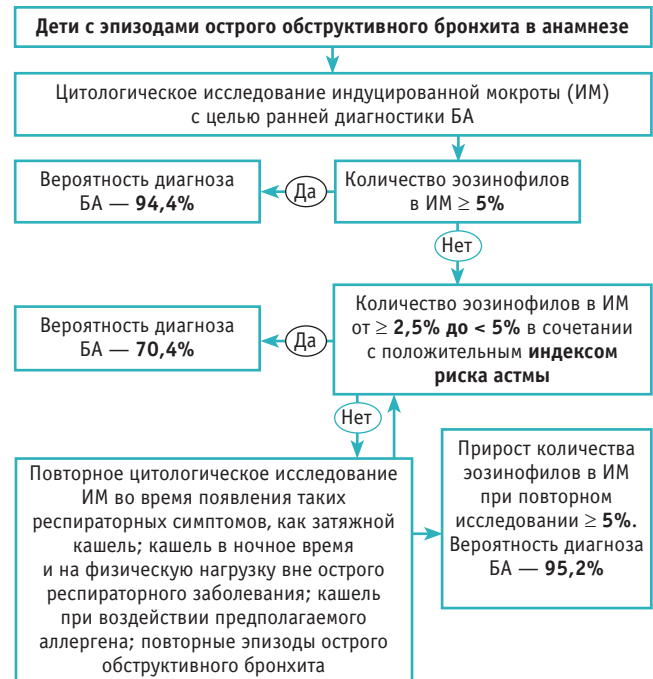
В то же время стандартные лабораторные показатели (эозинофилы крови, общий IgE крови) на момент начала исследования были повышены у части детей, у которых сформировалась БА за время наблюдения, а также у некоторых детей без БА. Их диагностическая эффективность, по данным анализа ROC-кривых, составила лишь 61,1% и 67,0% соответственно, что говорит о невысокой абсолютной эффективности этих параметров при ранней диагностике БА, в то время как диагностическая эффективность количества эозинофилов ИМ $\geq 5\%$ — 94,4%.

На основании полученных данных нами предложена схема ранней клинико-цитологической диагностики БА у детей дошкольного возраста с эпизодами ООБ в анамнезе (рис.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В. и др. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики. *Трудный пациент*. 2017; 15(1–2): 43–52. [Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Khaled M., Kravchuk D.A., Larina V.N., Nazarova V.V. et al. Geterogennost' bronkhoostruktivnogo sindroma i bronkhial'noy astmy u detey: trudnosti diagnostiki. *Trudnyy patsiyent*. 2017; 15(1–2): 43–52. (in Russian)]
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika". М.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
3. Amin P., Levin L., Epstein T., Ryan P., LeMasters G., Khurana Hershey G. et al. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the asthma predictive index? *J. Allergy Clin. Immunology*. 2014; 2(6): 709–15. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.08.009
4. Castro-Rodríguez J.A. The asthma predictive index: early diagnosis of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 11(3): 157–61. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283464c4a
5. Sears M.R. Predicting asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(4): 829–36. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.048
6. Fedorov I.A., Rybakova O.G. Analysis of clinical, anamnestic and laboratory data in children with asthma and children with a risk of asthma development. In: Kravets O.Ja., ed. *Selected papers of the International Scientific School "Paradigma" Winter-2016 (Varna, Bulgaria)*. Yelm; 2016: 24–31.
7. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11(1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x

Рис. Схема ранней клинико-цитологической диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы предлагаем использовать количество эозинофилов индуцированной мокроты (ИМ) $\geq 5\%$ как доступный, воспроизводимый и эффективный (94,4%) биомаркер ранней диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей. При получении меньшего количества эозинофилов ИМ (от $\geq 2,5\%$ до $< 5\%$) рекомендуем применять сочетание этого параметра с положительным индексом риска астмы. При таком сочетании диагноз БА будет вероятен уже в 70,4% случаев.

На основании полученных данных была предложена схема ранней диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста, которая успешно внедрена в работу врачей-аллергологов Челябинска.

Полученный практический опыт позволяет нам заключить, что разработанный алгоритм способствует ранней диагностике БА у детей дошкольного возраста и своевременному началу адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

8. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for asthma management and prevention*. URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения — 14.09.2019).
9. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., Custovic A., Gern J., Lemanske R. et al. International consensus on (icon) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67(8): 976–97. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
10. Петровская М.И., Бакрадзе М.Д. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей. *Мед. совет*. 2014; 14: 39–45. [Petrovskaya M.I., Bakradze M.D. Chasto sovershayemye oshibki pri diagnostike i lechenii bronkhial'noy astmy u detey. *Med. sovet*. 2014; 14: 39–45. (in Russian)]
11. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Жаков Я.И., Минина Е.Е. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. Патент 2364341 РФ № 2008116364. [Kulichkov V.I., Mizernitskiy Yu.L., Rybakova O.G., Zhakov Ya.I., Minina Ye.Ye. Sposob polucheniya indutsirovannoy mokrotы u detey dlya otsenki stepeni i kharaktera vospaleniya slizistoy bronkhov. Patent 2364341 RF № 2008116364. (in Russian)]
12. Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Куличков В.И., Минина Е.Е. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста с использованием данных цитологии индуцированной мокроты. Патент 2407451 РФ № 2009117008. [Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Kulichkov V.I., Minina Ye.Ye. Sposob diagnostiki bronkhial'noy astmy u detey ranнего vozrasta s ispol'zovaniyem dannykh tsitologii indutsirovannoy mokrotы. Patent 2407451 RF № 2009117008. (in Russian)]
13. Федоров И.А., Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В., Петрунина С.Ю. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста. Патент 2622019 РФ № 2016109306. [Fedorov I.A., Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Minina E.E., Medvedeva L.V., Petrunina S.Yu. Sposob diagnostiki bronkhial'noy astmy u detei mladshego vozrasta. Patent 2622019 RF № 2016109306. (in Russian)]