



Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой

И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проследить динамику лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в разные периоды заболевания на фоне базисной терапии и без нее.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента с легкой персистирующей БА в возрасте от 5 до 16 лет. Каждый ребенок наблюдался в течение 3 лет. В начале исследования и при каждом обращении у всех больных определяли уровни эозинофилов общего анализа крови (ОАК), назального секрета (НС) и индуцированной мокроты (ИМ), а также эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в сыворотке крови, исследовали функцию внешнего дыхания. Все дети периодически получали базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), 18 детей дополнительно получали аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

Результаты. Лечение ингаляционными ГКС при обострении БА способствовало нормализации содержания эозинофилов мокроты, НС и ОАК. В период ремиссии БА отмечалось повышение уровней эозинофилов НС и ИМ, хотя симптомы ринита и БА пациентов не беспокоили. Уровень эозинофилов ИМ при этом был выше, чем в период контроля БА ($p = 0,05$), и ниже, чем во время обострения ($p < 0,05$). В нашем исследовании не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получавших и не получавших АСИТ, на фоне терапии низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС.

Заключение. Эозинофильный воспалительный фенотип у пациентов не менялся в зависимости от стажа заболевания и курсов контролирующей терапии. Количество эозинофилов ИМ, на фоне которого происходило обострение БА, по данным исследования, составило 8,0% [3,0–16,0%]. Этот показатель можно использовать как дополнительный предиктор необходимости увеличения объема терапии (переход на ступень вверх). Вне зависимости от периода заболевания и получаемой терапии наблюдались корреляции между уровнями эозинофилов крови и ИМ и между концентрациями эозинофилов ИМ и ЭКП в крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, эозинофилы, индуцированная мокрота, воспалительный фенотип.

Вклад авторов: Фёдоров И.А. — планирование, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Рыбакова О.Г. — обследование пациентов, сбор первичного материала для рукописи, анализ полученной информации, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г. Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 48–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-48-51



Laboratory Dynamics in Children With Mild Persistent Bronchial Asthma

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Study Objective: to track the laboratory dynamics in children with mild persistent bronchial asthma (BA) at various stages of disease with or without baseline therapy.

Study Design: prospective cohort study.

Materials and Methods. The study included 42 patients with mild persistent BA aged 5 to 16 years. Each child was followed up for 3 years. At initiation of the study and during each visit, all patients had their blood eosinophils, nasal discharge (ND) and induced sputum (IS), as well as serum eosinophil cation protein (ECP) tested; and their respiratory function was assessed. All children were prescribed baseline therapy with low doses of inhalative glucocorticosteroids (GCS); 18 children also received allergen-specific immunotherapy (ASIT).

Study Results. Inhalative GCS for BA exacerbations facilitated normalisation of sputum, ND and blood eosinophils. During periods of BA remission, ND and IS eosinophil levels increased, but patients did not have rhinitis and BA symptoms. Eosinophil levels in IS were higher vs. BA control ($p = 0.05$) and lower vs. disease exacerbations ($p < 0.05$). We did not find any differences in laboratory results in children with or without ASIT who were treated with low doses of inhalative and nasal GCS.

Conclusion. Eosinophile inflammatory phenotype in patients did not change depending on disease duration and control therapies. According to the study data, eosinophile levels in IS, when BA exacerbation was recorded, were 8.0% [3.0–16.0%]. This value can be used as an additional predictor for the need in increased therapy (a step forward). Irrespective of the disease stage and therapy, there was correlation between blood eosinophile level and IS eosinophile level and between IS eosinophile level and blood ECP concentration.

Keywords: bronchial asthma, children, eosinophiles, induced sputum, inflammatory phenotype.

Фёдоров Игорь Анатольевич (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. E-mail: ifedorov@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. E-mail: gallo53@mail.ru

Contributions: Fedorov, I.A. — study design and planning; approval of the manuscript for publication; Rybakova, O.G. — patient examination, raw materials collection for manuscript, information analysis, statistical data processing, manuscript preparation.

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

For citation: Fedorov I.A., Rybakova O.G. Laboratory Dynamics in Children With Mild Persistent Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 48–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-48-51

ВВЕДЕНИЕ

Прошло больше 20 лет с того времени, как в России был внедрен метод индуцированной мокроты (ИМ) для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей у взрослых пациентов, и более 10 лет с тех пор, как в практику врачей-аллергологов г. Челябинска внедрили метод ИМ и анализа цитологии ИМ для диагностики и мониторинга бронхиальной астмы (БА) у детей [1–3].

Ценность данной методики заключается в том, что она позволяет более достоверно и неинвазивно провести раннюю диагностику БА у детей раннего возраста, а также оценить эффективность проводимой базисной терапии [1]. Благодаря анализу цитологии ИМ стало возможным определить воспалительный фенотип на уровне слизистой оболочки бронхов [3–6].

У врачей появилась возможность получать цитологическую картину воспалительных изменений на уровне слизистой оболочки бронхов и наблюдать, как она меняется в разные периоды течения БА на фоне базисной терапии и без нее [4, 7].

Цель исследования: проследить динамику лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей БА в разные периоды заболевания на фоне базисной терапии и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном когортном исследовании приняли участие 42 пациента с легкой персистирующей БА в возрасте от 5 до 16 лет: 28 мальчиков, 14 девочек. Исследование проводилось на базе детского аллергологического отделения МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Челябинск) с 2014 по 2019 г. Набор детей и последующее наблюдение осуществлялись в течение 5 лет, каждый ребенок наблюдался в течение 3 лет. Все дети состояли на диспансерном учете у врача-аллерголога в поликлинике, приходили на контрольные осмотры в декретированные сроки и при обострении.

В начале исследования и при каждом обращении у всех участников определяли содержание эозинофилов общего анализа крови (ОАК), назального секрета (НС) и ИМ, эозинофильного катионного протеина сыворотки крови (ЭКП), референсные значения которого в 0–12 лет — 0–10 нг/мл, более 12 лет — 0–24 нг/мл; исследовали ФВД и показатель ОФВ₁.

Диагностически значимым считалось количество эозинофилов в НС $\geq 5\%$, в ИМ $\geq 2,5\%$ [3].

В начале исследования также измеряли концентрации общего IgE (референсные значения с 1 года до 6 лет — 0–60 МЕ/мл, с 6 до 10 лет — 0–90 МЕ/мл, с 10 до 16 лет — 0–200 МЕ/мл) и специфических IgE. При постановке диагноза детям назначалась базисная терапия низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС. На 1-м году наблюдения 18 детям, помимо базисной терапии, была назначена аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) причинно-значимым аллергеном.

Период исследования разделен нами на нижеследующие этапы, которые подверглись анализу.

Этап I (начало исследования) — у детей впервые выставлен диагноз БА легкого персистирующего течения: на момент

обследования есть симптомы БА (обострение), базисную терапию они не получают.

Этап II (1-й год наблюдения) — на момент осмотра базисную терапию дети получают, симптомов БА нет (БА контролируемая).

Этап III (2-й год наблюдения) — на момент осмотра базисную терапию не получают, симптомов БА нет (период ремиссии БА).

Этап IV (3-й год наблюдения) — на момент осмотра зафиксировано обострение БА, базисную терапию дети не получают.

Этап V (3-й год наблюдения) — на момент осмотра симптомов БА нет, базисную терапию получают (БА контролируемая).

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0. Для описания количественных признаков в выборке рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Ме; 25–75%).

Для сравнительного анализа данных при отличном от нормального распределении количественных признаков использовался непараметрический тест с критерием Вилкоксона. Оценку различий между группами по качественным признакам проводили с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Связь признаков исследовали с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наследственность по аллергическим заболеваниям была отягощена у 31 (73,8%) ребенка. Атопический дерматит диагностирован у 24 (57,1%) детей, сопутствующий аллергический ринит — у 100% пациентов. Растительная сенсibilизация была выявлена у 34 (80,9%), бытовая — у 31 (73,8%), эпидермальная — у 29 (69,0%), пищевая — у 27 (64,3%), грибковая — у 15 (35,7%), поливалентная — у 30 (71,4%) детей.

У всех обследованных детей определялся эозинофильный воспалительный фенотип. Динамика полученных лабораторных показателей представлена в *таблице*.

Этап I (начало исследования). Как видно из *таблицы*, количество эозинофилов НС и ИМ у детей было выше референсных значений [3], причем повышенный уровень эозинофилов НС имели 35 (83,3%), а эозинофилов ИМ — 36 (85,7%) человек. У 20 (47,6%) пациентов было увеличено содержание эозинофилов в ОАК.

Выявленные изменения вполне закономерны, так как у пациентов с БА преобладает эозинофильный фенотип [8–10]. При анализе иммунологических показателей обнаружено, что уровень ЭКП повышен у 38 (90,5%), уровень общего IgE — у 33 (78,6%) больных.

При исследовании ФВД ОФВ₁ был снижен только у 6 (14,3%) пациентов. По данным других исследователей, показатели ФВД у детей с БА часто бывают в пределах возрастной нормы, особенно при легком или контролируемом течении [11, 12].

Этап II (БА контролируемая). Как видно из *таблицы*, уровни эозинофилов ИМ, НС и ОАК статистически значимо

Лабораторные показатели обследованных детей
в зависимости от клинической ситуации, %, Ме [25; 75]
Laboratory results of children depending on the clinical settings

Этапы исследования / Examination stages	Эозинофилы индуцированной мокроты (референсные значения < 2,5%) / Induced sputum eosinophils (reference intervals < 2.5%)	Эозинофилы назального секрета (референсные значения < 5%) / Nasal discharge eosinophils (reference intervals < 5%)	Эозинофилы в общем анализе крови (референсные значения ≤ 5%) / Blood eosinophils (reference intervals ≤ 5%)
I	8,5 [4,0–20,0]	11,0 [6,0–50,0]	4,0 [2,0–7,0]
II	1,0 [0,0–3,3]*, **	4,5 [0,0–16,0]*, **	3,0 [2,0–4,0]*
III	4,0 [0,0–12,0]*, **, ***	8,0 [4,0–30,0]	2,0 [1,0–4,0]*, **
IV	9,0 [4,0–16,0]	20,0 [4,0–40,0]	5,0 [2,0–6,5]
V	2,0 [0,0–4,0]*, **	4,0 [3,0–10,0]**	3,0 [2,0–4,5]**

* Отличия от этапа I статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от этапа IV статистически значимы ($p < 0,05$).

*** Отличие от этапа II статистически значимо ($p = 0,05$).

* Statistically significant differences vs. stage I ($p < 0.05$).

** Statistically significant differences vs. stage IV ($p < 0.05$).

*** Statistically significant differences vs. stage II ($p = 0.05$).

снизились по сравнению с таковыми на этапе I и достигли референсных значений. Уменьшение $ОФВ_1$ наблюдалось у 1 (2,4%) ребенка. Положительная динамика показателей может быть объяснена действием препаратов базисной терапии — ингаляционных ГКС.

Этап III (период ремиссии БА). У детей в период ремиссии БА показатели эозинофилов ИМ и НС превышали норму, количество эозинофилов ИМ стало выше, чем на фоне базисной терапии (этап II) ($p = 0,05$) (см. табл.). У 3 (7,1%) детей отмечалось снижение $ОФВ_1$. Концентрация ЭКП была увеличена у 14 (33,3%) детей ($p_{I-III} < 0,05$).

Этап IV (3-й год наблюдения, обострение БА). Уровни эозинофилов ИМ, НС, ОАК существенно повысились по сравнению с таковыми на фоне контролируемого течения БА (этап II) и ремиссии БА (этап III), они стали сопоставимыми со значениями этапа I. У 22 (52,4%) детей зафиксирован рост концентрации ЭКП ($p_{III-IV} < 0,05$), у 6 (14,3%) — уменьшение $ОФВ_1$.

Этап V (3-й год наблюдения, контролируемая БА). Уровни эозинофилов ИМ, НС и ОАК находились в пределах референсных значений. Повышение содержания ЭКП отмечено у 14 (33,3%) пациентов, снижение $ОФВ_1$ — у 4 (9,5%).

На 1-м году наблюдения 18 детям была назначена АСИТ причинно-значимым аллергеном, соответственно, 24 ребенка АСИТ не получали. У нас появилась возможность определить, влияет ли сопутствующая АСИТ на лабораторные показатели пациентов.

Среди получавших базисную терапию и терапию АСИТ на фоне контролируемого течения БА детей с повышенным уровнем эозинофилов ИМ было 7 (38,9%), НС — 6 (33,3%), ОАК — 3 (16,7%), среди детей без АСИТ — 10 (41,7%), 13 (54,2%) и 4 (16,7%) соответственно. На фоне контролируемого течения БА у детей с и без АСИТ полученные данные были сопоставимыми ($p > 0,05$) [13].

В периоде ремиссии детей, получавших АСИТ ($n = 18$), с повышенным уровнем эозинофилов ИМ было 7 (38,9%), НС — 12 (66,7%), ОАК — 2 (11,1%); без АСИТ ($n = 24$) — 9 (37,5%) и 13 (54,2%) соответственно, увеличение количества эозинофилов ОАК отсутствовало (во всех случаях $p > 0,05$).

Во время обострения БА в группе АСИТ было 16 (88,9%) детей с повышенным уровнем эозинофилов ИМ, НС — 16 (88,9%), ОАК — 10 (55,6%); в группе детей без АСИТ — 20 (83,3%), 19 (79,2%), 6 (25,0%) соответственно. Таким образом, в нашем исследовании не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получавших и не получавших АСИТ, на фоне терапии низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС.

Далее нами проанализирован уровень эозинофилов ИМ, на фоне которого появлялись симптомы БА, он составил 8,0% [3,0–16,0%]. По данным иностранных исследователей, сам по себе эозинофильный фенотип является более значительным фактором риска обострения БА, чем остальные фенотипы [5, 14]. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом обострения в течение года случаются чаще, чем у больных с нейтрофильным фенотипом [14]. Мы предлагаем при уровне эозинофилов ИМ 8,0% [3,0–16,0%] в зависимости от клинической ситуации либо повышать степень базисной терапии, если ребенок ее получал, либо возобновлять базисную терапию, если в этот момент был перерыв.

Нами также проведен корреляционный анализ изучаемых показателей, по результатам которого вне зависимости от периода заболевания имеется слабая положительная корреляционная связь ($r = 0,28$, $p < 0,05$) между уровнем эозинофилов крови и ИМ и умеренной силы положительная корреляционная связь ($r = 0,32$, $p < 0,05$) между концентрациями эозинофилов мокроты и ЭКП крови, что не противоречит данным других исследователей [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования, количественно эозинофильный воспалительный фенотип у пациентов не менялся в зависимости от стажа заболевания и проведенных курсов базисной терапии ингаляционными и назальными ГКС и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), что вызывает вопросы у многих исследователей, занимающихся детской астмой [7, 15]. Это нехарактерно для взрослых пациентов, у которых воспалительный фенотип может меняться в зависимости от стажа заболевания, частоты обострений и курения [5].

Терапия ингаляционными и назальными ГКС на фоне обострения бронхиальной астмы (БА) способствовала нормализации количества эозинофилов индуцированной мокроты (ИМ) и назального секрета (НС).

У детей в период ремиссии БА отмечалось повышение содержания эозинофилов НС и ИМ, хотя симптомы ринита и БА пациентов не беспокоили.

Не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получающих и не получающих АСИТ.

Уровень эозинофилов ИМ, на фоне которого происходило обострение БА, составил 8,0% [3,0–16,0%]. Этот показатель можно использовать как дополнительный предиктор необходимости увеличения объема терапии (переход на ступень вверх).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Куличков В.И. и др. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста с использованием данных цитологии индуцированной мокроты: патент 2407451 РФ № 2009117008. Заявление 04.05.2009; опубликовано 27.12.2010. Бюлл. № 36. 14 с. [Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Kulichkov V.I. et al. Diagnosis of bronchial asthma in infants using induced sputum cytology: patent 2407451 RF No. 2009117008. Application dated 04/05/2009; published on 27/12/2010. Newsletter No. 36. 14 p. (in Russian)]
2. Мизерницкий Ю.Л., Жаков Я.И., Минина Е.Е. и др. Уровень метаболитов оксида азота в индуцированной мокроте: сравнительная характеристика у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Российский иммунологический журнал. 2008; 1: 179–80. Приложение 1: Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы». [Mizernitskiy Yu.L., Zhakov Ya.I., Minina E.E. et al. Nitrogen oxide metabolite levels in induced sputum: comparison in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma. Russian Journal of Immunology. 2008; 1: 179–80. Supple 1: Proceedings of the National conference "Allergology and clinical immunology: interdisciplinary problems". (in Russian)]
3. Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г., Степанов О.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. Человек. Спорт. Медицина. 2017; 17(1): 28–35. [Fedorov I.A., Rybakova O.G., Stepanov O.G. Diagnosed bronchial asthma in children with known episodes of acute bronchitis at an early age: evidence based on ten years of experience. Human. Sport. Medicine. 2017; 17(1): 28–35. (in Russian)]. DOI: 10.14529/hsm170103
4. Gao W., Han G.J., Zhu Y.J. et al. Clinical characteristics and biomarkers analysis of asthma inflammatory phenotypes. Biomarkers in Medicine. 2020; 14(3): 211–22. DOI: 10.2217/bmm-2019-0487
5. Suárez-Cuartín G., Crespo A., Mateus E. et al. Variability in asthma inflammatory phenotype in induced sputum. Frequency and causes. Arch. Bronconeumol. 2016; 52(2): 76–81. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.03.007
6. Hilvering B., Vijverberg S.J.H., Jansen J. et al. Diagnosing eosinophilic asthma using a multivariate prediction model based on blood granulocyte responsiveness. Allergy. 2017; 72(8): 1202–11. DOI: 10.1111/all.13117
7. Green R.H., Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma. Thorax. 2012; 67(8): 665–7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201657
8. Henderson A.J. Childhood asthma phenotypes. Breathe. 2014; 10(2): 101–8. DOI: 10.1183/20734735.014613
9. Асирян Е.Г., Титова Н.Д. Характеристика эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017; 1: 52–7. [Asiryana E.G., Titova N.D. Characteristic of the eosinophilic phenotype of bronchial asthma in children. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2017; 1: 52–7. (in Russian)]. DOI: 10.14427/jipai.2017.1.52
10. Li H.W., Lin J.T., Nong Y. et al. Distribution of airway inflammation phenotype in patients with bronchial asthma and its correlation with control level. Zhonghua Yixuehui Zazhishu. 2019; 99(22): 1692–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.22.002
11. Pijnenburg M.W., Baraldi E., Brand P.L.P. et al. Monitoring asthma in children. Eur. Respir. J. 2015; 45(4): 906–25. DOI: 10.1183/09031936.00088814
12. Korten I., Zacharasiewicz A., Bittkowski N. et al. Asthma control in children: body plethysmography in addition to spirometry. Pediatr. Pulmonol. 2019; 54(8): 1141–8. DOI: 10.1002/ppul.24320
13. Мухаметзянова В.Г., Рыбакова О.Г. Опыт применения сублингвальной вакцины «Сталораль» у детей. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(20–4): 731–3. [Mukhametzyanova V.G., Rybakova O.G. Experience in use of sublingual vaccine "Staloral" in children. Russian Journal of Immunology. 2017; 11(20–4): 731–3. (in Russian)]
14. Walsh C.J., Zaihra T., Benedetti A. et al. Exacerbation risk in severe asthma is stratified by inflammatory phenotype using longitudinal measures of sputum eosinophils. Clin. Exp. Allergy. 2016; 46(10): 1291–302. DOI: 10.1111/cea.12762
15. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. Thorax. 2012; 67(8): 675–81. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064

Поступила / Received: 02.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.09.2020