

3. Крапивница у детей. Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2016, 51 с.
4. Zuberbier T. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2016 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
5. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек / П.В. Колхир. – М.: Практическая медицина, 2012. – 364 с.
6. Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты в терапии хронической крапивницы // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 33–38.
7. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, Tian H, Zuberbier T, Maurer M. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Sep;29(6):630-636. doi: 10.1111/pai.12910.
8. Мухаметзянова В.Г., Рыбакова О.Г. Опыт применения сублингвальной вакцины «Сталораль» у детей. *Российский иммунологический журнал*. 2017. Т. 11(20). №4. С. 731-733.
9. Kacalak-Rzepka A., Kiedrowicz M., Bielecka-Grzela St., Maleszka R., Orzechowska B., Popko M. Chronic urticaria as a potential marker of systemic disease. *Przegl Dermatol* 2010, 97, 319–328 10. Maurer M., Abuzakouk M., Berard F. et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017. Vol. 72 (12). P. 2005–2016

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Рыбакова О.Г., Федоров И.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
г. Челябинск

Адрес для корреспонденции: gallo53@mail.ru

FEATURES OF THE DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN YOUNG CHILDREN. O.G. RYBAKOVA, I.A. FEDOROV

Yuzhno-Uralsky State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Chelyabinsk

Введение. Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенной хронической патологией нижних дыхательных путей у детей. Однако, диагностика БА, порой, запаздывает на несколько лет. Основное заболевание, с которым педиатры дифференцируют БА, это острый обструктивный бронхит (ООБ). Дифференциальный диагноз ООБ и БА, особенно если это первый эпизод бронхиальной обструкции, представляет достаточные трудности, что связано с одинаковыми клиническими проявлениями, сходными рентгенологическими, функциональными и лабораторными (в том числе иммунологическими) изменениями [1, 2, 3, 4]. На основании проведенных популяционных исследований многими учеными было доказано, что эпизоды свистящих хрипов широко распространены среди детей раннего возраста, однако бронхиальная астма формируется далеко не во всех случаях [5, 6, 7]. Таким образом, дети, перенесшие один и более эпизодов ООБ, являются группой риска формирования БА, но в этой группе нужно выявить детей с манифестацией БА. Castro-Rodriguez, J.A. (2011) предложил внедрить индекс риска астмы [8], этот по-

казатель позволил сузить диагностическую группу, но оказалось, что у больных БА он положителен в 48% случаев, т.е. чувствительность этого диагностического критерия невысока. Учитывая невысокую положительную прогностическую ценность данного индекса, тот факт, что примерно у 30 % детей с БА не отягощен семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, нет коморбидных аллергических заболеваний у самого ребенка [1, 3, 4, 9], для более точной диагностики БА у детей дошкольного возраста необходимо усовершенствовать существующий алгоритм добавлением в него маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью.

Цель исследования. На основании клинических, лабораторных данных и показателей цитологии индуцированной мокроты, полученных при динамическом наблюдении за детьми группы риска по формированию бронхиальной астмы разработать алгоритм ранней диагностики этого заболевания, дополняющий существующий и увеличивающий вероятность правильной постановки диагноза.

Материалы и методы. Было проведено проспективное когортное исследование. Под наблюдением находились 54 ребенка. Метод выборки – сплошной, по мере обращения за консультацией к врачу – аллергологу. Критерии включения: один и более эпизодов острого обструктивного бронхита в анамнезе, возраст детей от 1 года до 5 лет. Все дети в начале исследования и через 18 месяцев проходили повторное обследование с определением уровней эозинофилов ОАК, общего IgE крови, цитологии назального секрета (НС) и индуцированной мокроты (ИМ) [10]. Диагностически значимым считался уровень эозинофилов ИМ $\geq 2,5\%$ [11]. 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 описания количественных признаков в выборке рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Ме; 25-75%). Для сравнительного анализа данных при отличном от нормального распределения количественных признаков использовался непараметрический U-тест Манна-Уитни. Для сравнительного анализа данных в двух зависимых группах при распределении количественных признаков отличным от нормального использовался критерий Вилкоксона. Для анализа точности диагностического метода была заполнена соответствующая таблица, графическим выражением которой стало построение ROC-кривой (ROC – Receiver operating characteristic curve). Для описания силы связи изучаемых признаков в исследовании высчитывалась величина относительного риска (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Из 54 обследованных детей в течение 18 месяцев БА была диагностирована у 25 детей (46,3%) из них у 22 детей (88%) диагноз был выставлен в возрасте до 5 лет. В зависимости от манифестации БА в конце исследования пациенты были разделены на 2 группы: дети без БА на момент окончания исследования (1 группа, $n=29$) и дети с установленным диагнозом БА за время наблюдения (2 группа, $n=25$). Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Для детей 2 группы относительно детей 1 группы была характерна большая частота клинических проявлений эпидермальной, растительной, бытовой аллергии и реакций на 2 и более групп аллергенов ($p < 0,01$).

По количеству эпизодов ООБ в анамнезе между группами в начале исследования различий не было, за период наблюдения количество детей с повторными эпизодами ООБ в группе 2 стало в 2,6 раза больше относительно группы 1 ($p=0,02$). Для детей 2 группы относительно группы 1 было характерно частое возникновение синдрома бронхиальной обструкции в первые

двое суток от начала острой респираторной инфекции (ОРИ), возникновение ООБ на фоне сочетания ОРИ с действием предполагаемого аллергена ($p < 0,05$). У части детей 1 группы (в 14%-38% случаях) также выявлялись выше перечисленные респираторные симптомы, характерные для течения БА, что могло дезориентировать врача при постановке диагноза.

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у детей обеих групп существенно не отличалась.

На момент начала исследования в группе 2 относительно группы 1 было больше детей с повышенным уровнем эозинофилов крови (40,0% против 13,8%, $p < 0,05$), повышенным уровнем общего IgE крови (56,0% против 13,8%, $p=0,002$), повышенным содержанием эозинофилов НС (72,0% против 44,8%, $p < 0,05$), с уровнем эозинофилов ИМ $\geq 2,5\%$ (76,0% против 34,5%, $p_{\text{mann-whit.}} < 0,05$) и $\geq 5\%$ (52,0% против 17,2%, $p < 0,05$). Уровень эозинофилов ИМ у детей 2 группы был высоким 6,0% [2,4%-17,0%], причем на момент окончания исследования отмечено его повышение в 2 раза 12,0% [4,0%-22,0%] ($p_{\text{wilc.}} = 0,02$) на фоне снижения количества нейтрофилов ($p_{\text{wilc.}} < 0,05$), в то время как в 1 группе уровень эозинофилов ИМ не изменился (в начале исследования 1,0% [0,0-4,0%] и в конце исследования 2,0% [1,0-3,0%] $p_{\text{wilc.}} > 0,05$). По остальным клеткам ни в динамике, ни при сравнении между группами статистически значимых отличий не выявлено.

При проведении анализа ROC-кривых на основании данных стандартных лабораторных показателей (эозинофилы крови, уровень общего IgE крови) и эозинофилов ИМ у обследованных детей было показано, что эффективным критерием диагностики БА у детей 5 лет и младше из групп риска по ее формированию явился уровень эозинофилов индуцированной мокроты $\geq 5\%$, что подразумевает наличие БА в 94,4% случаев.

При выявлении уровня эозинофилов ИМ $< 5\%$ мы рекомендуем оценивать у детей индекс риска астмы (API – asthma predictive index) [8]. При положительном индексе риска астмы и уровне эозинофилов ИМ в интервале от $\geq 2,5\%$ до $< 5\%$ вероятность диагноза БА составляет 70,4%, что в 1,52 (95% ДИ [1,04-2,23]) раза выше, чем при положительном индексе риска астмы без оценки уровня эозинофилов индуцированной мокроты (48,1% детей по данным нашего исследования). Таким образом, мы получили увеличение прогностической ценности индекса риска астмы при его использовании в сочетании с уровнем эозинофилов ИМ в интервале от $\geq 2,5\%$ до $< 5\%$ [12].

При выявлении у детей из группы риска по формированию БА прироста уровня эозинофилов ИМ до 5% и выше при повторном исследовании вне зависимости от изначального уровня эозинофилов ($< 2,5\%$

или $\geq 2,5\%$), диагноз «бронхиальная астма» вероятен в 95,2% случаев.

Стандартные лабораторные показатели (эозинофилы крови, общий IgE крови) на момент начала исследования были повышены лишь у части детей, сформировавших БА за время наблюдения (57,0% и 43,0% случаев соответственно), а также у части детей без БА за время наблюдения (3,4% и 38,0% случаев соответственно) и их диагностическая эффективность по данным анализа ROC-кривых составила 61,1% и 67,0% соответственно, что говорит о невысокой эффективности этих критериев в диагностике бронхиальной астмы, в то время как диагностическая эффективность уровня эозинофилов ИМ $\geq 5\%$ составила 94,4%, что говорит о высокой диагностической эффективности этого показателя. На основании полученных данных нами был предложен алгоритм диагностики БА у детей в возрасте 5 лет и младше, с эпизодами ООБ в анамнезе, с использованием индекса риска астмы и уровня эозинофилов ИМ (%).

Диагностический алгоритм. Дети с эпизодами острого обструктивного бронхита в анамнезе → проведение цитологического исследования индуцированной мокроты → а) выявление уровня эозинофилов мокроты $\geq 5\%$ → вероятность диагноза «Бронхиальная астма» 94,4%; б) выявление уровня эозинофилов мокроты в пределах $\geq 2,5\% < 5\%$ в сочетании с положительным индексом риска астмы → вероятность диагноза «Бронхиальная астма» 70,4%; выявление уровня эозинофилов мокроты $< 2,5\%$ → повторное цитологическое исследование мокроты во время появления таких респираторных симптомов как затяжной кашель, кашель в ночное время, на физическую нагрузку вне респираторного заболевания, повторные эпизоды обструктивного бронхита → см. пункты а) и б).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М. и соавт. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики. Трудный пациент. 2017, Т.15, №1 – 2: 43-52.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с.
3. Amin, P. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the asthma predictive index? / P. Amin, L. Levin, T. Epstein [et al.] // J. Allergy Clin. Immunology. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 709-715.
4. Мизерницкий Ю.Л., Жаков Я.И., Минина Е.Е., Рыбакова О.Г., Давыдова Е.В. Уровень метаболитов оксида азота в индуцированной мокроте: сравнительная характеристика у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 179-180. – Прил. 1. Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология – междисциплинарные проблемы».
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention. – Mode of access: <http://www.ginasthma.com>. (data 14.01.2019).
6. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K.-H., et al. International consensus on (icon) pediatric asthma. Allergy. 2012; 67: 976–997.
7. Федоров, И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения / И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова, О.Г. Степанов // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 28–35. DOI: 10.14529/hsm170103
8. Castro-Rodriguez, J.A. The Asthma Predictive Index / J.A. Castro-Rodriguez // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. 157-161.
9. Петровская, М.И. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей / М.И. Петровская, М.Д. Бакрадзе // Медицинский совет. – 2014. – №14. – С. 39-45
10. 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; заявл. 24.04.2008; опубл. 20.08.2009, Бюл. № 23. – 10 с.
11. 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; заявл. 04.05.2009; опубл. 27.12.2010, Бюл. №36. – 14 с.
12. 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; заявл. 15.03.2016; опубл. 08.06.2017. Бюл. № 16. 14 с.