

Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза

О.В. Трусова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

А.В. Камаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

И.М. Гайдук², <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>, sheveluk@inbox.ru

И.В. Кузнецова³, <https://orcid.org/0000-0002-6085-4994>, doctorishka_911@mail.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Детская городская поликлиника №44; 191144, Россия, Санкт-Петербург, Мытнинская ул., д. 25а

Резюме

Введение. Естественное течение бронхиальной астмы у детей, у которых недавно установлен данный диагноз, изучено недостаточно хорошо.

Цель работы. Определить тенденции течения бронхиальной астмы легкой степени тяжести у детей на протяжении 3 лет с момента первичной постановки диагноза.

Материалы и методы. В проспективное контролируемое исследование включили 149 детей (106 мальчиков, 43 девочки) в возрасте от 5 лет до 5 лет 11 мес. с диагностированной менее 1 года назад бронхиальной астмой легкого течения. На протяжении 3-летнего наблюдения оценивали степень тяжести бронхиальной астмы, потребность в базисной и экстренной терапии. Увеличение объема терапии и степени тяжести бронхиальной астмы расценивали как прогрессирование заболевания; учитывали спектр и расширение сенсибилизации к ингаляционным аллергенам.

Результаты и обсуждение. Из 149 детей с персистирующей бронхиальной астмой в 103 случаях была выявлена сенсибилизация к одному или нескольким бытовым аллергенам, наиболее часто к кошке (36,2% в когорте) и пылевым клещам (30,9% в когорте). За 3 года наблюдения у пациентов не было зарегистрировано формирования стойкой ремиссии бронхиальной астмы с возможностью отмены базисной терапии на срок более 6 мес. подряд. У детей, получающих базисную терапию, характерно (до 71% случаев) сохранение потребности в терапии или наращивание объема терапии (до 27% случаев). У детей, изначально не получавших базисной терапии, характерно наращивание терапии (63% случаев). Прогрессирование заболевания отмечено за 3 года наблюдения у 70 (47%) пациентов, наиболее часто – в группе людей, изначально не получавших базисную терапию (73,5%), а также среди детей с полисенсибилизацией к бытовым аллергенам (88,9%).

Выводы. Динамическое наблюдение пациентов дошкольного возраста с бронхиальной астмой показывает тенденцию к персистированию или прогрессированию заболевания в первые 3 года от постановки диагноза.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, естественное течение заболевания, прогрессирование

Для цитирования: Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза. *Медицинский совет.* 2022;16(12):178–185. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis

Olga V. Trusova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

Andrey V. Kamaev¹, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

Irina M. Gaiduk², <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>, sheveluk@inbox.ru

Irina V. Kuznetsova³, <https://orcid.org/0000-0002-6085-4994>, doctorishka_911@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ Children Outpatient Clinic No. 44; 25a, Mytninskaya St., St Petersburg, 191144, Russia

Abstract

Introduction. The natural history of bronchial asthma (BA) in newly diagnosed children is not well understood.

Objective. To determine the trends in the course of mild BA in children over 3 years from the date of initial diagnosis.

Materials and methods. A prospective controlled study included 149 children (106 boys, 43 girls) aged 5 years to 5 years 11 months with mild BA diagnosed less than 1 year ago. During a 3-year follow-up, the severity of BA, the need for basic and emergency therapy were assessed. An increase in therapy and the severity of BA was regarded as progression of the disease; the spectrum and extension of sensitization to inhaled allergens were taken into account.

Results and discussion. Of 149 children with persistent asthma, 103 were sensitized to one or more household allergens, most frequently to cat (36.2% in the cohort) and dust mites (30.9%). During 3 years of follow-up, the patients did not develop a stable remission of BA with the possibility of canceling basic therapy for more than 6 months in a row. In children receiving basic therapy, it is typical (up to 71% of cases) that the need for therapy remains, or the volume of therapy increases (up to 27% of cases). In children who initially did not receive basic therapy, an increase in therapy is typical (63% of cases). Disease progression was noted over 3 years of follow-up in 70 (47%) patients, most often in the group who initially did not receive basic therapy (73.5%) as well as among children with polysensitization to household allergens (88.9%).

Conclusion. Dynamic observation of preschool age patients with BA shows a tendency to persistence or progression of the disease in the first 3 years from the diagnosis.

Keywords: bronchial asthma, children, natural course of the disease, progression

For citation: Trusova O.V., Kamaev A.V., Gaiduk I.M., Kuznetsova I.V. Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(12):178–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Главной отличительной чертой бронхиальной астмы (БА) является воспаление стенки бронхов, которое обычно сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей и не зависит от фенотипического варианта болезни и провоцирующих обострения факторов [1]. Воспаление приводит к отеку слизистой оболочки, гиперсекреции слизи, сужению просвета бронхов и определяет клинические проявления болезни: периодически возникающие приступы затрудненного дыхания или удушья, патологические изменения функции легких, которые при нарастании тяжести заболевания могут принять необратимый характер, в результате структурных изменений (ремоделирования) бронхиальной стенки¹. Ремоделирование (гипертрофия гладких мышц, утолщение базальной мембраны, отложение коллагена, изменение соотношения эпителиальных и бокаловидных клеток в пользу последних, неоангиогенез) обнаруживается у больных БА всех возрастных групп, включая детей дошкольного возраста, является не только непосредственным следствием циклов повреждения и репарации при аллергическом воспалении, но и независимым фактором, участвующим в патогенезе БА и поддерживающим воспаление [1]. Показано, что признаки структурных изменений, в частности снижение функции легких, могут быть зарегистрированы у детей даже ранее, чем наступит клиническая манифестация заболевания [2].

Исследования естественного течения БА у детей фокусируются преимущественно на прослеживании траекторий развития заболевания у детей младшего возраста с первыми эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (СБО). У детей дошкольного возраста к частым СБО на фоне вирусной инфекции предрасполагают анатомо-физиологические особенности, и с взрослением обструктивные эпизоды у большей части детей прекращаются [3]. Потенциальные факторы, предрасполагающие к сохранению рецидивов СБО и формированию картины БА, изучены недостаточно. К ним относят: частые симптомы на первом году жизни, атопический дерматит, повышение общего иммуноглобулина Е (IgE), астму у матери, курение

матери [4]. Таким образом, среди детей раннего возраста с рецидивирующими СБО можно выделить как минимум две группы: 1) транзиторные симптомы в раннем возрасте, чаще в связи с респираторными инфекциями, с благоприятным прогнозом («перерастают болезнь»); 2) персистирующие симптомы или симптомы с более поздним началом в сочетании с атопией и отягощенной наследственностью, ассоциированы с повышенным риском астмы с нарастанием возраста. Валидизированные критерии своевременной диагностики фенотипа для прогнозирования дебюта БА у детей дошкольного возраста не разработаны и активно обсуждаются в литературе [3–5].

Также недостаточно хорошо изучено естественное течение БА у детей в первые годы после установления диагноза. По оценкам разных когортных исследований, обсуждаемых ниже, к наступлению взрослого возраста у 30–70% пациентов с астмой может быть зарегистрировано существенное улучшение или ремиссия. В длительном исследовании (1964–1999 гг.) The Melbourne Asthma Study оценивали естественное течение БА с возраста 7 лет до достижения 42 лет. У детей с тяжелой БА в детстве астма продолжилась во взрослой жизни, приводя к существенной потере функции легких. У большинства детей с изначально редкими СБО на вирусную инфекцию отмечено в целом благоприятное течение и исчезновение симптомов ко взрослому возрасту [6]. Однако в другой когорте, среди детей, сформировавших стойкую ремиссию БА к подростковому возрасту, в половине случаев в молодом взрослом возрасте зарегистрирован рецидив заболевания [8]. Выделены факторы, связанные с персистирующим течением БА (или с рецидивом во взрослом возрасте), – это атопия, низкие показатели функции легких и гиперреактивность бронхов (ГРБ), женский пол, курение и дебют заболевания в раннем возрасте [7]. Еще одно долгосрочное наблюдение показало, что сенсibilизация и постоянный контакт с аллергенами кошки и/или клещей домашней пыли (КДП) повышали риск сохранения клинических проявлений астмы в три раза [8].

В основе планового патогенетического лечения БА лежит применение противовоспалительных препаратов, чаще всего – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), которые, согласно данным метаанализов, высокоэффективны для достижения контроля БА [9]. Но не извест-

¹ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2018. Accessed 01.03.2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

но, может ли применение иГКС на ранних сроках формирования БА изменить динамику течения заболевания. В исследованиях у детей в возрасте 2–3 лет с высоким риском формирования астмы не было показано протективного влияния терапии иГКС на отдаленные исходы (на регистрацию диагноза астмы). В период лечения на протяжении 2 лет в группе иГКС (флутиказон) отмечали уменьшение симптомов и обострений заболевания. Однако в течение третьего года наблюдения (после окончания плановой терапии) между группами иГКС и плацебо не было разницы в количестве дней без симптомов и частоте обострений БА. Авторы делают вывод, что терапия иГКС не обладает продленным эффектом и не изменяет естественное течение заболевания [10]. Курсовое применение иГКС при каждом эпизоде СБО у детей в возрасте до 3 лет не оказывало эффекта на прогрессирование заболевания от интермиттирующего к персистирующему течению [11]. У детей более старшего возраста эффект длительной базисной терапии иГКС также не сохранялся после прекращения терапии [12]. иГКС эффективно контролируют хроническое воспаление при лечении детей младшего возраста с формирующейся и установленной БА, но даже их длительное применение не меняет естественного течения заболевания. Для поддержания эффектов иГКС их нужно применять постоянно [9].

Таким образом, неопределенность прогностических факторов и вариабельное течение недавно установленной БА у детей требуют дальнейшего изучения. Особенности прогрессирования астмы, зависимость этого процесса от объема противовоспалительной терапии и спектра сенсibilизации педиатрических пациентов изучены недостаточно.

Цель исследования: определить тенденции течения БА, первично диагностированной как астма легкой степени тяжести, у детей дошкольного возраста на протяжении 3 лет с момента первичной постановки диагноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018–2022 гг. проведено проспективное контролируемое неинтервенционное исследование (начало набора когорты – январь 2018 г., включение последнего пациента – апрель 2019 г., наблюдение каждого ребенка не менее 36 мес.). Когорта пациентов в возрасте 5–6 лет с диагностированной менее 1 года назад БА легкого течения сформирована на базе городского аллергокабинета Детской городской поликлиники №44 Санкт-Петербурга. Диагноз «БА» устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [1, 13].

Критерии включения:

- Мальчики и девочки в возрасте от 5 лет до 5 лет 11 мес. на момент включения.
- Степень тяжести БА легкая.
- Диагноз «БА» установлен не менее чем за 6, но не более чем за 12 мес. до включения.

Критерии невключения:

- Наличие госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии с приступом БА в анамнезе.
- Выраженное (менее 25-го перцентиля) отставание в по-

казателях роста и веса ребенка от возрастных нормативов.

- Изолированная пыльцевая сенсibilизация по данным аллергообследования и/или обострения астмы, носящие очевидно сезонный характер (пыльцевая астма).
- Некомплаентность семьи к назначениям планового лечения.

Астму легкого течения определяли для пациентов, не получающих базисную терапию на момент включения, по клиническим признакам [1, 13]:

- Симптомы и/или применение бронхоспазмолитиков реже 7 дней в неделю.
- Длительность каждого из обострений БА менее 14 дней.
- Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц.
- ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного.
- Суточная лабильность ПСВ $< 30\%$.

(ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду).

Для пациентов, получающих базисную терапию на момент включения, применяли критерий легкого течения заболевания на основании эффективности терапии I и II ступеней, т. е. изолированным применением бронхоспазмолитиков по потребности или совместно с низкими дозами иГКС или антилейкотриеновыми препаратами, а также кромоны [13].

При включении сформированы три группы пациентов по текущей базисной терапии:

Группа 1 – низкие дозы иГКС, постоянный прием – ступень II терапии по действующей версии клинических рекомендаций [1, 13].

Группа 2 – без постоянной базисной терапии, эпизодическое применение бронхоспазмолитиков при развитии симптомов и курсовой прием низких/средних доз иГКС при обострениях БА – ступень I терапии [1, 13].

Группа 3 – монтелукаст натрия, постоянный прием (курсы 3–12 мес. в год) – ступень II терапии [1, 13].

Во всех группах для купирования обострений применяли (курсами по 3–14 дней) ингаляции небулизированного будесонида в дозировках, соответствующих инструкции по применению, и по показаниям сальбутамол или фенотерол в комбинации с ипратропия бромидом. Детальный дизайн исследования опубликован ранее в промежуточном отчете за 2 года наблюдения [14].

Проводили два плановых визита в год (октябрь и апрель) для оценки динамики течения БА; учитывали развитие/отсутствие обострений, потребность в экстренной терапии (небулизированный будесонид и/или бронхоспазмолитики), длительность ее использования, наличие госпитализаций по поводу обострений БА; оценивали контроль БА с помощью вопросника «АСТ детский». Один раз в год проводили переоценку степени тяжести БА по критериям [1, 13]. При наличии показаний объем базисной терапии уменьшали или увеличивали согласно актуальным руководствам по ведению БА у детей [1, 13].

В первый год наблюдения все пациенты обследованы методом кожных аллергологических проб (КАП) с целью оценки сенсibilизации к бытовым и эпидермальным аллергенам. Повторное обследование с тем же спектром аллергенов проводили в течение третьего года наблюдения. КАП

(прик-тест на передней поверхности предплечья) водно-солевыми экстрактами (АО «Биомед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике [15]. Использовали набор бытовых аллергенов: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, кошка, собака, лошадь, перо подушки, а также тест-контрольную жидкость и раствор гистамина 0,01% в качестве негативного и позитивного контроля соответственно. Считали пробу положительной при максимальном диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 мин после нанесения прика.

К моменту включения в исследование у большинства пациентов (140 детей, 93,9%) был установлен диагноз коморбидного БА аллергического ринита. Группы пациентов не различались существенно по демографическим характеристикам (средний возраст, соотношение полов) и срокам от дебюта заболевания до включения в исследование исходя из дизайна протокола исследования.

После завершения трехлетнего наблюдения у каждого из пациентов анализировали течение БА. К показателям прогрессирования заболевания относили смену степени тяжести БА и изменение уровня базисной терапии на более высокий. Перевод детей из группы получающих базисного препарата (курсы иГКС на обострения) на постоянную терапию, в т. ч. монтелукастом, рассматривали как повышение терапии. Переход с постоянной терапии монтелукастом на низкие дозы иГКС также рассматривали как повышение базисной терапии [1, 2, 13].

Полученные результаты обрабатывались использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (М) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$); остальные – в виде медианы (Ме) с указанием первого и третьего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий количественных показателей двух выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U-критерий). При сравнении долей пациентов в разных группах использовали критерий хи-квадрат с поправкой Бонферрони. При сравнении результатов трех и более групп применяли ANOVA-критерий Краскела – Уоллиса, затем критерий Уилкоксона (w-test). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 168 включенных в исследование пациентов проспективное наблюдение в течение 3 лет завершили 149 (88,7%). 19 пациентов преждевременно прекратили участие в исследовании (причины вывода из исследования: 8 пациентов – некомплаентность к назначениям врача, 11 пациентов – по немедицинским причинам, в т. ч. потеря для дальнейшего наблюдения).

К анализу приняты 149 случаев трехлетнего наблюдения детей с астмой легкого течения (мальчиков 106, девочек 43): 45 в группе 1 (иГКС, низкая доза), 49 в группе 2 (без базисной терапии) и 55 в группе 3 (монтелукаст натрия). Ни один из включенных пациентов не получал терапию кромоном, что отражает современные подходы в базисной терапии БА у детей.

Клинико-anamnestические характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в *табл. 1*.

Из 149 детей с персистирующей БА в 103 случаях методом КАП была выявлена сенсibilизация к одному или нескольким бытовым аллергенам. В 12 случаях получены неинформативные кожные пробы (отрицательная проба с гистамином), и в 34 (22,8%) случаях сенсibilизация к бытовым аллергенам методом КАП не была выявлена (отрицательные кожные пробы).

У детей с информативными результатами КАП наиболее часто выявлялась сенсibilизация к КДП (46 пациентов, 30,9% в когорте) и кошке (54 пациента, 36,2% в когорте). Существенных различий между группами пациентов по частоте выявленной сенсibilизации в первый год участия в исследовании не было выявлено. Результаты аллергологического обследования представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** Клинико-anamnestические характеристики включенных пациентов

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of the enrolled patients

Показатель	Группа		
	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55
Мальчики, n (%)	34 (75,6)	33 (67,3)	39 (70,1)
Аллергический ринит, n (%)	39 (86,7)	38 (77,6)	55 (100)
Средняя длительность обострений БА за год, недели, М $\pm$ σ	9,2 $\pm$ 2,1	11,4 $\pm$ 3,6	7,9 $\pm$ 1,8
Срок от первого СБО до включения в исследование, лет	1,8 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 0,7
Количество СБО к моменту постановки диагноза	5,4 $\pm$ 2,2	4,1 $\pm$ 1,8	4,6 $\pm$ 2,4

● **Таблица 2.** Виды сенсibilизации, выявленные у пациентов с бронхиальной астмой легкого персистирующего течения в первый год наблюдения

● **Table 2.** Types of allergic sensitization detected in patients with mild persistent bronchial asthma over the first year of follow-up

Аллерген	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55	Всего, из n = 149
<i>D. pteronyssinus</i> , n (%)	14 (31,1)	11 (22,4)	12 (21,8)	37 (24,8)
<i>D. farinae</i> , n (%)	13 (28,9)	9 (18,4)	20 (36,4)	42 (28,2)
Кошка, n (%)	22 (48,9)	14 (28,6)	18 (32,7)	54 (36,2)
Собака, n (%)	12 (26,7)	8 (16,3)	11 (20,0)	31 (20,8)
Лошадь, n (%)	4 (8,9)	3 (6,1)	5 (9,1)	12 (8,1)
Перо подушки, n (%)	4 (8,9)	1 (2,0)	2 (3,6)	7 (5,0)
Полисенсibilизация*, n (%)	19 (42,2)	10 (20,4)	16 (29,1)	45 (30,2)
Отрицательные бытовые КАП, n (%)	9 (20,0)	13 (26,5)	12 (21,8)	34 (22,8)

* Сенсibilизация более чем к одной группе ингаляционных аллергенов.

● **Таблица 3.** Частота сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой персистирующего течения в динамике за 3 года наблюдения

● **Table 3.** Changes in frequency of allergic sensitization to indoor allergens in children with persistent bronchial asthma over 3 years of follow-up

Дети с БА легкого течения, n = 149	Обследование 1 (первый год наблюдения)	Обследование 2 (третий год наблюдения)	Различие данных первого и третьего годов наблюдения, p
<i>D. pteronyssinus</i> , n (%)	37 (24,8)	52 (34,9)	0,043
<i>D. farinae</i> , n (%)	42 (28,2)	64 (43,0)	0,013
Кошка, n (%)	54 (36,2)	78 (52,3)	0,029
Собака, n (%)	31 (20,8)	39 (26,2)	0,068
Лошадь, n (%)	12 (8,1)	13 (8,7)	0,63
Перо подушки, n (%)	7 (5,0)	9 (6,0)	0,81
Полисенсibilизация*, n (%)	45 (30,2)	61 (40,9)	0,047
Отрицательные бытовые КАП, n (%)	34 (22,8)	28 (18,8)	0,19

* Сенсibilизация более чем к одной группе ингаляционных аллергенов.

● **Таблица 4.** Изменения режима терапии астмы за три года наблюдения в группах пациентов

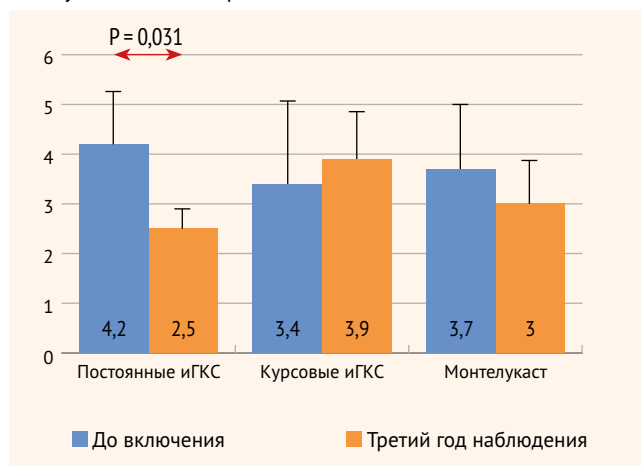
● **Table 4.** Changes in asthma therapy regimens over three years of follow-up in the patient groups

Показатель	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55
Наращивание базисной терапии, n (%)	8 (17,8%)	31 (63,3%)	15 (27,3%)
Снижение базисной терапии, n (%)	5 (11,1%)	НП*	3 (5,5%)
Терапия без изменений, n (%)	32 (71,1%)	18 (36,7%)	32 (64%)

* НП – не применимо.

● **Рисунок.** Средняя длительность обострений в неделях за шесть месяцев перед включением в исследование и на третьем году наблюдения

● **Figure.** Average duration of exacerbations in terms of weeks over six months before enrolment into the study and over the third year of follow-up



Из имеющих сенсibilизацию к кошке (54 ребенка) 37 (68,5%) пациентов имели кошку дома, 26 (48,1%) – кошку у ближайших родственников, 11 (20,4%) не имели прямых контактов с кошкой.

В течение 3 лет наблюдения отмечено нарастание частоты сенсibilизации почти ко всем исследованным аллергенам; статистической значимости достигли различия в сенсibilизации к кошке (+16,1%) и обоим клещам домашней пыли (+14,8 и +10,1%), а также увеличение доли пациентов с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам (+10,7%). Данные представлены в *табл. 3*.

Основные результаты трехлетнего наблюдения приведены в *табл. 4, 5* и на *рисунке*.

Ни один из использованных видов фармакотерапии не привел к формированию стойкой ремиссии по заболеванию БА с возможностью отмены текущей базисной терапии на срок более 6 мес. подряд. В 83% случаев отмечали формирование ремиссии БА в летние месяцы с возобновлением обострений с наступлением осени и возвращением ребенка в детский коллектив. На *рисунке* показана динамика суммарной длительности обострений БА в группах пациентов за период 6 мес. перед включением в исследование и в завершающие полгода на третьем году наблюдения.

Как видно из данных, представленных на *рисунке*, тенденцию к сокращению периодов обострений продемонстрировали обе группы постоянной базисной терапии, а пациенты группы курсового назначения иГКС несколько увеличили среднюю длительность обострений. В то же время статистической значимости различия этого показателя достигли только для группы постоянного применения иГКС, где снижение продолжительности периодов обострений составило с $4,2 \pm 1,1$ до $2,5 \pm 0,4$ нед. ($p = 0,031$).

Из группы 1 (постоянные низкие дозы иГКС) сохранили терапию без изменений 32 ребенка (71,1%). Среди снизивших лекарственную нагрузку двух пациентов перевели в группу интермиттирующих иГКС и трех – в группу монтелукаста. Увеличили объем терапии до средних доз иГКС в трех случаях, и в пяти случаях потребовался переход на низкие дозы иГКС + ДДБА (длительно действующие бета-агонисты).

● **Таблица 5.** Частота случаев прогрессирования астмы за три года наблюдения в группах пациентов

● **Table 5.** Asthma progression rates over three years of observation in the patient groups

Показатель	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55	Все пациенты, n = 149
Наращивание базисной терапии, n (%)	8 (17,8)	31 (63,3)	15 (27,3)	54 (36,2)
Пересмотр степени тяжести БА в сторону средней степени тяжести, n (%)	10 (22,2)	9 (18,4)	9 (16,4)	22 (14,8)
Всего (наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести), n (%)	14 (31,1)	36 (73,5)	20 (36,4)	70 (47,0)

Из группы 2 (интермиттирующие иГКС) сохранили терапию без изменений 18 детей (36,7%), при этом 16 пациентов (32,7%) перевели в группу постоянных иГКС; семерых (14,3%) – в группу монтелукаста, в 8 (16,3%) случаях произошел переход на низкие дозы иГКС + ДДБА.

В группе 3 (монтелукаст) сохранили базисную терапию без изменений 32 (64%) ребенка; 12 детей потребовали постоянных иГКС, трое – переход на низкие дозы иГКС + ДДБА. В трех случаях пациенты переведены на интермиттирующие курсы иГКС при обострениях, что расценивалось как понижение базисной терапии.

Пересмотр степени тяжести БА от легкой до средней степени тяжести за 3 года наблюдения зарегистрирован в группе 1 в 10 случаях (22,2%), в группе 2 – в 9 случаях (18,4), в группе 3 – в 9 случаях (16,4%).

У детей, сенсibilизированных к бытовым аллергенам, отмечена большая частота усугубления БА за 3 года проспективного наблюдения, в т. ч. у подавляющего большинства детей с полисенсibilизацией в 40 случаях из 45 (88,9%) на момент включения в исследование отмечены наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести БА. Относительный риск [95%-ный доверительный интервал] прогрессирования заболевания для группы моносенсibilизированных пациентов составил 0,82 [0,69; 1,27], в то время как для группы пациентов с полисенсibilизацией – 1,87 [0,69; 1,27], различия достигли статистической значимости с $p = 0,00093$. Данные представлены в *табл. 6*.

ОБСУЖДЕНИЕ

При стартовом аллергологическом обследовании у детей пятилетнего возраста с недавним дебютом БА в 22,8% случаев не был выявлен причинный бытовой аллерген. Этим пациентам следует расценивать как пациентов с атопической БА с невыявленным либо формирующимся спектром сенсibilизации и продолжить поиск причинного аллергена (расширить стандартный набор аллергенов для диагностики, проводить повторные обследования в динамике, привлечь другие методы аллергологической диагностики, например, исследование специфического IgE сыворотки крови) [1].

В проведенном исследовании за 3 года наблюдения возросла доля пациентов с бытовой полисенсibilизацией и снизилась доля пациентов с отрицательными резуль-

татами стандартного аллергологического обследования. Эти результаты совпадают с данными европейских когортных исследований, однако для российской популяции дошкольников подобные данные представлены впервые [8, 16]. Особого внимания заслуживает информация о быстром увеличении доли полисенсibilизированных пациентов в динамике 3-летнего наблюдения детей в возрасте 5–8 лет.

У подавляющего большинства пациентов с атопической БА следует считать контакт с аллергеном ежедневным. Это относится ко всем случаям сенсibilизации к КДП в связи с невозможностью полностью избавиться от аллергена КДП в жилище. Показано, что даже раннее вмешательство (использование противоклещевых чехлов в семьях высокого риска по развитию аллергического заболевания) не приводит к существенному снижению контакта с клещевым аллергеном и снижению риска сенсibilизации к КДП и развития астмы [16].

Значительная часть пациентов, сенсibilизированных к шерсти кошки (80%), отмечает непосредственный контакт с источником аллергена. Кроме того, даже у детей, у которых нет домашнего животного, массивный контакт с эпидермальными аллергенами кошки, собаки происходит в детском учреждении (детском саду, школе) за счет контаминации аллергенами одежды других детей [17].

Полисенсibilизация к бытовым аллергенам у детей 5–6 лет с недавно установленным диагнозом «БА» встречается в одной трети случаев (30,2%). Эти дети заслуживают особого внимания наблюдающего врача-аллерголога. У детей с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам показана строгая тенденция к прогрессированию течения БА за 3 года наблюдения (в 88,9% случаев). Полученные нами данные повторяют тенденции, описанные в англоязычной литературе, но для первых лет от дебюта БА ранее не публиковались [5]. Также полученные результаты подчеркивают роль раннего и повторного аллергологического обследования детей с дебютом БА для фенотипирования и персонализации терапии, что ранее было описано только для пациентов более старшего возраста [18].

Ни один из использованных видов фармакотерапии не привел к формированию стойкой ремиссии по заболеванию БА с возможностью отмены текущей базисной терапии на срок более 6 мес. подряд. Типовым вариантом течения БА в первые 4 года от постановки диагноза было персистирующее течение с сезонными ремиссиями

● **Таблица 6.** Частота случаев прогрессирования астмы за три года наблюдения у пациентов с моносенсibilизацией, полисенсibilизацией и отсутствием сенсibilизации на момент включения в исследование

● **Table 6.** Asthma progression rates over three years of follow-up in mono-sensitized, polysensitized, and non-sensitized patients at the time of enrolment into the study

Показатель	Моносенсibilизация, n = 70	Полисенсibilизация, n = 45	Не выявлена сенсibilизация, n = 34	Все пациенты, n = 149
Наращивание базисной терапии, n (%)	22 (31,4)	29 (64,4)	3 (8,8)	54 (36,2)
Пересмотр степени тяжести БА в сторону средней степени тяжести за 3 года наблюдения, n (%)	9 (12,9)	12 (26,7)	1 (2,9)	22 (14,8)
Всего (наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести), n (%)	27 (38,6)	40 (88,9)	3 (8,8)	70 (47,0)

в теплое время года (период низкой частоты респираторных инфекций). Длительность обострений БА заметно колебалась у пациентов одного возраста с сопоставимой давностью регистрации диагноза. В нашей работе отчетливо продемонстрирована тенденция к преимуществу любой постоянной многомесячной терапии в сравнении с коротким курсовым назначением даже более «мощных» препаратов, таких как небулизированная суспензия будесонида, что согласуется с литературными данными [10, 11].

Во всех группах пациентов на протяжении трехлетнего наблюдения отмечена тенденция к сохранению или повышению объема противовоспалительной терапии. Такая динамика фармакологической нагрузки характерна для пациентов в дебюте БА [7], однако влияние на риск увеличения тяжести астмы и/или наращивания базисной/стартовой терапии ранее для детей не исследовалось. В группе 2 (группа без постоянной базисной терапии на момент включения) – наиболее часто регистрировали вариант прогрессирования астмы в виде наращивания терапии (в 63% случаев). В двух группах (монтелукаст и низкие дозы ИГКС), в которых дети на момент включения получали регулярную базисную противовоспалительную терапию, выражена тенденция к сохранению терапии в прежнем объеме (в 64–71% случаев). Тем не менее в ряде случаев потребовалось наращивание терапии (в 17–27% случаев). Значимых различий в исходах между этими двумя группами по изменениям терапии за 3 года наблюдения не было отмечено, что подчеркивает целесообразность персонализации лекарственной нагрузки и наличия альтернативы ИГКС в базисной терапии легкой БА у дошкольников. Долгосрочная оценка ответа на терапию и прогноза течения заболевания добавляет новое понимание к ранее опубликованным срезовым данным фенотипической группировки дошкольников с БА [19].

Идеальный результат исследований естественного течения БА представлял бы собой разработку типовых траекторий течения заболевания с определением необходимых объемов обследования пациента для выявления маркеров персистенции, прогрессирования или, напротив, благоприятного течения заболевания. В нашем исследовании прослежено естественное течение БА у детей пятилетнего возраста в первые годы от постановки диагноза «БА». Показана тенденция к постоянному течению или прогрессированию atopической БА в короткие сроки (2–3 года) после формирования заболевания. Практически во всех случаях подтверждены

варианты круглогодичной сенсibilизации с постоянными контактами с причинным аллергеном как фактор персистенции и прогрессирования заболевания, что согласуется с данными российских и международных наблюдений в других возрастных группах [1, 12].

К прогностически благоприятным признакам течения недавно установленной БА можно отнести отсутствие сенсibilизации к бытовым аллергенам при обследовании на первом году наблюдения и регулярную базисную терапию БА. К неблагоприятным критериям: полисенсibilизацию к бытовым аллергенам на фоне постоянного контакта с аллергенами, отсутствие плановой базисной терапии БА с проведением только краткосрочных курсов терапии обострений.

ВЫВОДЫ

Астма с дебютом в дошкольном возрасте является преимущественно atopической; при круглогодичных проявлениях заболевания наиболее часто выявляется сенсibilизация к шерсти кошки, КДП и полисенсibilизация к бытовым аллергенам. Элиминационные мероприятия у большинства пациентов труднореализуемы.

На протяжении трехлетнего наблюдения у большинства детей отмечена тенденция к сохранению или повышению объема противовоспалительной терапии. Снижение объема базисной противовоспалительной терапии редко наблюдается в первые три года от регистрации БА у дошкольников.

Прогрессирование заболевания (на основании переосмотра степени тяжести или наращивания уровня базисной терапии) произошло за 3 года наблюдения у 70 (47%) пациентов, наиболее часто – в группе детей, изначально не получавших базисной терапии (в 74% случаев).

Выявлены прогностически благоприятные факторы (позднее формирование бытовой сенсibilизации, регулярная базисная терапия БА в первые годы после дебюта) и неблагоприятные факторы (полисенсibilизация к бытовым аллергенам на фоне постоянного контакта с аллергенами, отсутствие плановой базисной терапии БА), которые позволяют персонализировать терапию БА и снизить риск будущих обострений у пациентов в клинической практике.



Поступила / Received 28.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2022

Принята в печать / Accepted 03.06.2022

Список литературы / References

1. Абдрахманова С.Т., Абеlevич М.М., Алискандиев А.М., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Ашерова И.К. и др. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>. Abdrakhmanova S.T., Abelevich M.M., Aliskandiyev A.M., Arkhipov V.V., Astaf'yeva N.G., Asherova I.K. et al. *The national program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention"*. 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
2. Tager I.B., Hanrahan J.P., Tosteson T.D., Castile R.G., Brown R.W., Weiss S.T., Speizer F.E. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):811–817. <http://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.811>.
3. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133–138. <http://doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>.
4. Dodge R., Martinez F.D., Cline M.G., Lebowitz M.D., Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):48–54. [http://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70225-7](http://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70225-7).

5. Bisgaard H., Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):187–197. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.011>.
6. Phelan P.D., Robertson C.F., Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):189–194. <http://doi.org/10.1067/mai.2002.120951>.
7. Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R., Wiecek E.M., Taylor D.R., Flannery E.M. et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1414–1422. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa022363>.
8. Covar R.A., Strunk R., Zeiger R.S., Wilson L.A., Liu A.H., Weiss S. et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):359–366.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.037>.
9. Cloutier M.M., Baptist A.P., Blake K.V., Brooks E.G., Bryant-Stephens T., DiMango E. et al. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and prevention program coordinating committee expert panel working group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1217–1270. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.003>.
10. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S., Mauger D.T., Boehmer S.J., Szeffler S.J. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1985–1997. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa051378>.
11. Bisgaard H., Hermansen M.N., Lohland L., Halkjaer L.B., Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1998–2005. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa054692>.
12. Strunk R.C., Sternberg A.L., Szeffler S.J., Zeiger R.S., Bender B., Tonascia J. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *J Pediatr.* 2009;154(5):682–687. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.11.036>.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации.* М.; 2021. Режим доступа: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>.
14. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. et al. *Bronchial Asthma: clinical guidelines.* Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>.
15. Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Возрастная эволюция бронхиальной астмы в педиатрической практике и подходы к улучшению прогноза заболевания. *Медицинский совет.* 2021;(11):78–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-78-86>.
16. Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Age-related evolution of bronchial asthma in pediatric practice and approaches to improving prognosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(11):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-78-86>.
17. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., Papadopoulos N.G., Bousquet P.J., Burney P.G. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67:18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>.
18. Gehring U., de Jongste J.C., Kerkhof M., Oldewening M., Postma D., van Strien R.T. et al. The 8-year follow-up of the PIAMA intervention study assessing the effect of mite-impermeable mattress covers. *Allergy.* 2012;67(2):248–256. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02739.x>.
19. Zahradek E., Raulf M. Animal allergens and their presence in the environment. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:76. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00076>.
20. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C., van Ewijk B.E., Balemans W., Gorissen D. et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. *J Asthma Allergy.* 2020;13:67–75. <https://doi.org/10.2147/JAA.S231907>.
21. Сабитов А.У., Маракулина А.В. Особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. *Практическая медицина.* 2019;17(5):200–205. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-200-205>.
22. Sabitov A.U., Marakulina A.V. Features of different phenotypes of bronchial asthma in preschool children. *Practical Medicine.* 2019;17(5):200–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-200-205>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Трусова О.В., Камаев А.В.

Написание текста – Трусова О.В., Камаев А.В.

Сбор и обработка материала – Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В.

Редактирование – Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В.

Contribution of authors:

Article concept and design – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev

Text development – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev

Collection and processing of material – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev, Irina M. Gaiduk, Irina V. Kuznetsova

Editing – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev, Irina M. Gaiduk, Irina V. Kuznetsova

Информация об авторах:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; o-tru@mail.ru

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; andykkam@mail.ru

Гайдук Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; sheveluk@inbox.ru

Кузнецова Ирина Владимировна, врач аллерголог-иммунолог, Детская городская поликлиника №44; 191144, Россия, Санкт-Петербург, Мытнинская ул., д. 25а; doctorishka_911@mail.ru

Information about authors:

Olga V. Trusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia; o-tru@mail.ru.

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia; andykkam@mail.ru.

Irina M. Gaiduk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics named after Professor A.F. Tur, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; sheveluk@inbox.ru

Irina V. Kuznetsova, Allergist-Immunologist, Children Outpatient Clinic No. 44; 25a, Mytninskaya St., St. Petersburg, 191144, Russia; doctorishka_911@mail.ru