

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПЫ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ИХ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Шарипова Н.П.¹, Шамсиев Ф.М.², Каримова Н.И.²

¹ Национальный детский медицинский центр,

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Ёш болаларда бронхообструктив синдромнинг асосий фенотипларини қиёсий клиник ва иммунологик баҳолашни ўтказиш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқот 2022-2023 йиллар давомида пульмонология бўлимига ётқизилган персистиранган бронхообструктив синдром белгилари доимий бўлган 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган 40 нафар беморда ўтказилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, мультифакторли фенотипда янада оғирроқ тунги симптомлар, касалликнинг персистиранган кечилиши, обструктив синдромнинг 6 ойликдан олдин бошланиши, умумий IgE, IL-8, IL-4 TNFα-нинг ошиши, юқори нафас йўлларида қаршилиги ва бронхиал гиперреактивлик юқори даражаси билан тавсифланади.

Хулоса. Эпизодик фенотипда клиник белгилар кўпроқ кундузи кузатилиши, касалликнинг интермиттирловчи кечилиши, бронхообструктив синдромнинг 1 ёшдан катта болаларда бошланиши, мультифакторли хириллашларга нисбатан умумий IgE, IL-8, IL-4 TNFα-нинг пастлиги, юқори нафас йўлларида қаршилиги ва бронхиал гиперреактивлик даражасини кўпроқ пасайиши билан тавсифланади.

Калим сўзлар: бронхообструктив синдром, фенотип, клиник белгилар, цитокинлар, болалар.

Заболевания дыхательных путей, которые сопровождаются развитием бронхообструктивного синдрома (БОС), часто встречаются у маленьких детей и являются одной из главных причин госпитализации [8,9]. Исследования населения показывают, что к 3 годам почти у половины детей бывает хотя бы один эпизод бронхообструкции. В Узбекистане обструктивные заболевания дыхательных путей также распространены, встречаясь у 12,2-16,4 детей на 1000. В раннем детском возрасте бронхообструктивный синдром зарегистрирован в 20-25% случаев. У более чем половины детей (57,5%) эпизоды обструкции повторяются 3 раза и более [6,8]. Исследования показывают, что рецидивирующие бронхиты у детей, особенно обструктивные формы, часто являются проявлением бронхиальной астмы [1,3].

В настоящее время выделяют два типа проявлений бронхообструктивного синдрома (БОС) в зави-

SUMMARY

The aim of the study. Conducting a comparative clinical and immunological assessment of the main phenotypes of broncho-obstructive syndrome in young children.

Materials and methods of research. The study was conducted in 40 patients aged 1 to 3 years with persistent symptoms of BOS during the period 2022-2023, who were hospitalized in the pulmonology department.

The results of the study showed that the multifactorial phenotype is characterized by more severe night symptoms, a persistent nature of the disease, the onset of obstructive syndrome before the age of 6 months, higher levels of total IgE, IL-8, IL-4, TNFα, a higher level of respiratory resistance and bronchial hyperreactivity.

Conclusion. The episodic phenotype is characterized by more pronounced daytime symptoms, an intermittent nature of the course of the disease, the onset of obstructive syndrome over the age of 1 year, a lower level of total IgE, IL-8, IL-4, TNFα than with multifactorial wheezing, and a lower respiratory resistance pathways and bronchial hyperreactivity.

Keywords: bronchoobstructive syndrome, phenotype, clinical symptoms, cytokines, children.

симости от триггеров: 1. Эпизодический тип характеризуется периодическим появлением при респираторных инфекциях, чаще у детей старше 1 года, но возможен и в других возрастных группах (частота уменьшается к 6 годам); 2. Мультифакторный тип появляется под воздействием различных триггеров, таких как аллергены, табачный дым, эмоциональное волнение, холодный воздух [2,4]. Некоторые исследователи утверждают, что при этом типе наблюдается хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей, но данных об этом пока недостаточно. Иммунологические показатели у детей с БОС могут значительно отличаться в зависимости от возможной причины, поэтому БОС у детей может быть следствием как вирусных инфекций дыхательных путей, так и бронхиальной астмы, то есть различных патогенетических механизмов. Поэтому изучение иммунологических особенностей для различения диагнозов

имеет большое значение [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную клинко-иммунологическую оценку основных фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование волос среди 40 пациентов в возрасте от 1 до 3 лет с постоянными признаками бронхообструктивного синдрома (БОС) в период с 2022 по 2023 год, которые находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении. Для включения пациентов в исследование использовались следующие критерии: - возраст до 3 лет; - три или более случаев бронхообструкции за год, подтвержденных врачом в медицинской карте или истории болезни. Разграничение детей по фенотипам БОС на эпизодические и мультифакторные основывалось на рекомендациях GINA-2023 и ERS (European Respiratory Society) от 2018 года для детей с синдромом хрипения. Оценка показателей иммунологии включала анализ IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α . Концентрация IL-4, IL-8, IFN γ в крови измерялась методом ELISA с применением моноклональных антител. Подготовка материалов для последующего анализа проводилась с использованием пакета MS Excel в составе MSOffice2003. Для статистической обработки результатов исследования применялись критерии Стьюдента и Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дети с бронхообструктивными состояниями проявляют удлинение выдоха, экспираторный шум, приступы удушья, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании и малопродуктивный кашель. Бронхообструктивный синдром в зарубежной литературе называется wheezing-синдром из-за свистящих звуков, которые слышны при аускультации. По результатам исследования выяснилось, что у 65,0% детей (26 человек) причиной обструкций стали инфекции дыхательных путей (I группа с эпизодическим фенотипом), в то время как у 25,0% детей (14 человек) обструкции возникали от других аллергенов (II группа – мультифакторный фенотип). В I группе 34,6% детей имели аллергический анамнез (бронхи-

альная астма – 33,3%, аллергический ринит – 22,2%, атопический дерматит – 22,2%, крапивница – 11,1%, лекарственная аллергия – 11,1%). В II группе наследственная отягощенность была отмечена у 57,1%, что больше, чем в I группе (17,7%). Среди аллергических заболеваний в II группе преобладали аллергический ринит (64,2%), атопический дерматит (57,1%), аллергический конъюнктивит (7,14%) и лекарственная аллергия (14,2%). Гиперреактивность бронхов была выявлена у 64,2% случаев как ярко выраженная, умеренная – у 28,5%, слабая – у 11,1%. В I группе гиперреактивность была выявлена у 26,9%, умеренность – у 38,4%, слабость – у 34,6%.

В ходе анализа клинических признаков у детей с мультифакторным фенотипом бронхообструктивного синдрома в начальном этапе тримесечного исследования было выявлено, что 85,0% исследуемых (34 человека) испытывали приступы типичной экспираторной одышки. Продолжительность приступов варьировала от 5 минут до нескольких часов и улучшалась при применении ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия. У 20,0% детей (8 человек) также наблюдались другие формы обструкции (проявления свистящего дыхания без ухудшения дыхания, приступообразный кашель). Среди них 40% испытывали как типичные, так и нетипичные приступы обструкции в течение месяца. Ночные симптомы (приступы одышки, кашля, затрудненного дыхания), ведущие к пробуждению ребенка, наблюдались у 87,5% исследуемых (35 человек), в то время как у 15,0% детей (5 человек) это приводило к пробуждению ребенка. Среднее количество дней без симптомов составляло $18,26 \pm 1,3$. У пациентов с эпизодическим фенотипом бронхообструктивного синдрома клиническая картина имела ряд отличий от проявлений у детей с мультифакторным фенотипом. В частности, симптомы наблюдались только во время вирусных инфекций. У 27,5% пациентов (11 человек) симптомы обструкции дыхательных путей возникали в первые три дня заболевания. Информация о выраженности клинических симптомов и потребности в бронхолитиках при основных фенотипах бронхообструктивного синдрома представлена в таблице 1.

Таблица 1

Выраженность клинических симптомов и потребность в бронхолитиках при основных фенотипах БОС (M \pm m)

Симптомы	I группа (мультифакторный фенотип БОС), n=14	II группа (эпизодический фенотип БОС), n=26
Дневные симптомы	1,18 \pm 0,025	3,06 \pm 0,09***
Ночные симптомы	1,49 \pm 0,0511	0,86 \pm 0,051*
Бессимптомные дни	18,26 \pm 0,331	22,67 \pm 0,22***
Потребность в бронхолитиках	0,47 \pm 0,014	0,61 \pm 0,015***

Примечание: достоверность различий при сравнении между группами: *-P<0,05;**-P<0,01; ***-P<0,001.

В группе же с эпизодическим фенотипом БОС наблюдалась повышенная потребность в бронхолитиках, несмотря на более длительные периоды без симптомов. Это, возможно, связано с тяжелым те-

чением бронхообструктивного синдрома и разными схемами дозирования. Согласно текущим представлениям, преобладание Th2-варианта иммунного ответа может провоцировать аллергические реакции,

включая бронхиальную астму. Среди производимых же Th2-цитокинов можно выделить IL-4 и IL-8. IL-4 играет важную роль в переключении синтеза IgG и IgM на IgE в В-лимфоцитах, а IL-8 необходим для дифференцировки и увеличения жизненного цикла эозинофилов. Уровень цитокинов (как биомаркеры воспаления) был нами изучен у 14 детей с мультифакторным фенотипом и отрицательной реакцией на бронхолитики, а также у 26 детей с эпизодическим

фенотипом и отрицательной реакцией, но с применением бронхолитиков (см. таблицу 2). Изначально у всех пациентов с мультифакторным же фенотипом уровни IL-4 и IL-8 были значительно выше по сравнению с пациентами с эпизодическим фенотипом БОС ($p < 0,001$). Уровень IFN γ имел и значительное разнообразие, и статистически достоверных различий между изучаемыми группами не выявлено.

Таблица 2

Цитокиновые показатели при основных фенотипах БОС (M \pm m)

Показатель	I группа (мультифакторный фенотип БОС), n=14	II группа (эпизодический фенотип БОС), n=26	P
IL-4 (пг/мл)	26,88 \pm 0,59	21,3 \pm 0,34	<0,05
IL-8 (пг/мл)	100,9 \pm 7,7	89,54 \pm 2,45	<0,01
INF- γ (пг/мл)	14,31 \pm 0,37	21,64 \pm 0,63	<0,01
TNF α (пг/мл)	98,7 \pm 2,04	62,5 \pm 1,16	<0,001

Для анализа выявленного дисбаланса медиаторов использовали соотношение TNF α , что в свою очередь отражает изменения в системе цитокинов, и регулирующих активность Th2- и Th1-лимфоцитов. Этот показатель соответственно помогает более точно понять изменения в иммунной системе у пациентов. У детей с мультифакторным фенотипом значение этого показателя было значительно выше, чем у пациентов с эпизодическим фенотипом ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. У мальчиков чаще встречается бронхообструктивный синдром. У детей II группы чаще отмечается наследственное аллергологическое отягощение, чем у детей I группы. Во II группе БОС чаще ассоциируются с другими аллергическими заболеваниями, и чаще наблюдается выраженная гиперреактивность бронхов по сравнению с детьми из I группы.

2. Для мультифакторного фенотипа БОС характерны следующие дифференциально-диагностические особенности: более выраженные ночные симптомы, хронический характер заболевания, дебют обструктивного синдрома после первого года, повышенный уровень общего IgE, IL-8, IL-4, TNF α , более высокий уровень дыхательного сопротивления и бронхиальной гиперреактивности.

3. Для эпизодического фенотипа БОС характерны следующие дифференциально-диагностические особенности: более выраженные дневные симптомы, прерывистый характер заболевания, и дебют обструктивного синдрома до 3 лет, более низкий уровень общего IgE, IL-8, IL-4, TNF α по сравнению с мультифакторным фенотипом, низкий показатель сопротивления дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова, Е.А. Проблемы ранней диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста и пути их решения. Медработник ДОО. 2022;5(12):110-116.
2. Балаболкин, И. И. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями. Иммунология. 2015;1:21-26.
3. Кобзеев, Д. Ю. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых 5 лет жизни. Лечащий врач. 2017;1:21-27.
4. Куличенко, Т.В. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Рус. вестн. перинатол. и педиатр. 2020;45(6):25-30.
5. Охотникова, Е.Н. Основные этапы формирования бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. Лікі України.2020;4:23-26.
6. Anderson, H.R. et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Occup Environ Med. 2018;67:293-300.
7. Bisgaard, H. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. Pediatrics. 2021;113:87.
8. Brand, P.L. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. Eur. Respir. J.2018;32:1096-1110.
9. Martinez, F.D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. Pediatrics. 2022;109(2):362-367.