

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: проф, д.м.н., Таранушенко Т.Е.

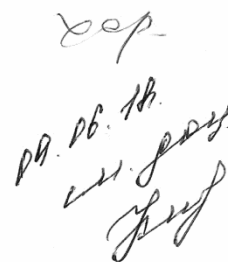
Проверил: доц, к.м.н., Бычкова С.В.

Реферат

На тему: «Вирусиндуцированный фенотип астмы у детей»

Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.

г. Красноярск, 2018 год



ВВЕДЕНИЕ.....	3
Определение	5
Классификация	6
Фенотипы астмы.....	7
Вирусиндуцированный фенотип	11
Респираторная инфекция и БА	12
Патогенетические механизмы	14
БА у детей раннего возраста	18
Лечение БА у детей	19
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	26

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма — самое распространённое хроническое заболевание дыхательной системы у детей. Своевременная диагностика затруднительна, особенно в раннем возрасте вследствие патофизиологической и клинической гетерогенности заболевания. Наиболее трудна для дифференцированного подхода тяжёлая бронхиальная астма. Выделение фенотипов и эндотипов с изучением соответствующих биологических маркеров ведёт к патогенетически обоснованной базисной терапии.

Бронхиальная астма (БА) более распространена среди детей, чем среди взрослых. По данным самого крупного международного эпидемиологического исследования ISAAC, динамика распространённости симптомов БА у детей в различных городах России за временной промежуток с 1996 по 2004 год составила от 7,2 до 13,2 % среди первоклассников и от 5,05 до 16,9 % среди восьмиклассников. Аналогичные показатели, отражающие распространённость диагноза БА, составляют от 0,66 до 6,8 % и от 0,66 до 9,5 % в соответствующих возрастных группах. Таким образом, гиподиагностика и поздняя диагностика БА остаётся проблемой современной отечественной педиатрии. В детском возрасте на БА приходится более 90 % всех случаев бронхообструктивного синдрома. В 27–33 % случаев БА начинается до 1 года, в 55 % случаев — до 3 лет, в 80–85 % — до 6 лет. В школьном и подростковом возрасте БА дебютирует реже. Однако БА является наиболее частой причиной госпитализации в школьном и подростковом возрасте. В связи с БА госпитализируется 72 % детей в возрасте до 3 лет, 78 % — от 3 до 8 лет, 90 % — 8–14 лет и 94 % — старше 14 лет. БА, начавшись в детском возрасте, продолжается у 40–70 % взрослых пациентов, нередко принимая тяжёлое течение. Случаи угрожающих жизни приступов отмечены именно у подростков. У 30–50 % детей БА может прекратиться в период полового созревания, однако в зрелом возрасте

болезнь возвращается, а у 74–87 % детей БА продолжается в зрелом возрасте. Являясь одной из наиболее распространённых хронических детских болезней, БА обуславливает не только крайне высокий уровень расходов здравоохранения на данную нозологию, но и значительное снижение качества жизни пациентов и членов их семей. Поэтому БА у детей является серьёзной медико-социальной и экономической проблемой. Около 70 % детей с БА составляют пациенты с лёгкими и среднетяжелыми формами болезни. Для предупреждения развития тяжёлой БА и инвалидизации детей необходимы своевременные и адекватные схемы лечения. Трудности диагностики и лечения БА у детей, особенно в раннем возрасте, связаны с незрелостью дыхательной и иммунной систем, влиянием преморбидного фона, трудностями выбора адекватного способа доставки лекарственных средств, различной, иногда непредсказуемой реакцией на лечение, а также с небольшим количеством доказательных рекомендаций по лечению астмы у детей.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

— БА — гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей.

— БА у детей — заболевание, протекающее с эпизодами затрудненного дыхания, одышки и кашля вследствие обратимой бронхиальной обструкции с высокочастотными свистящими хрипами, слышимыми во время дыхания, особенно на выдохе. Симптомы изменяются с течением времени по характеру и интенсивности.

— БА обычно связана с гиперреактивностью и воспалением дыхательных путей, но они не являются необходимыми или достаточными для постановки диагноза. Нарушения бронхиальной проходимости обратимого характера подтверждаются исследованием ФВД с бронхолитическим тестом.

— Выделяют кластеры демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик, так называемые «фенотипы астмы».

— По возможности, БА должна быть диагностирована до начала базисной противовоспалительной контролирующей терапии.

— Воспаление дыхательных путей определяет соответствующие подходы к диагностике, лечению и профилактике БА у детей.

Хроническое воспаление, гиперреактивность дыхательных путей и структурные изменения — ремоделирование, лежащие в основе астмы, реализуются с участием большого количества различных типов клеток (как иммунных — тучных, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, дендритных и др., так и структурных — эпителиальных и гладкомышечных) и медиаторов — цитокинов.

Гиперреактивность дыхательных путей связана с чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры в ответ на неспецифические раздражители и вирусные инфекции, а в случае с пациентами, страдающими атопией, - в ответ на воздействие специфических аллергенов. Цитокиновый каскад аллергической реакции, развивающийся в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном, обуславливает развитие аллергического воспаления, повреждение тканей и способствует сужению и гиперреактивности дыхательных путей. Нейронные механизмы, инициированные воспалением, с высокой вероятностью также способствуют развитию гиперреактивности дыхательных путей. Бронхиальная обструкция инициируется сочетанием отека, инфильтрации, повышенной секреции слизи, сокращения гладкой мускулатуры и сдувания эпителия. Эти изменения в значительной степени обратимы; однако, при тяжелом течении, обструкция дыхательных путей может носить прогрессирующий характер и стать постоянной.

Классификация

Множество факторов, упоминающихся в классификации астмы, призваны учесть особенности течения и облегчить выбор препаратов базисной терапии. Закономерно выделение таких критериев в классификации астмы, как этиология, степень тяжести и уровень контроля, а также период болезни.

Выделяют *аллергическую* и *неаллергическую* формы БА, которые характеризуются специфическими клиническими и иммунологическими признаками. При *неаллергическом* варианте аллергенспецифические антитела при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE), отсутствуют другие доказательства вовлечения иммунологических механизмов I типа в патогенез заболевания. Однако, у некоторых пациентов, которые не могут быть охарактеризованы как атопики и не имеют сенсibilизации в раннем возрасте на

распространенные аллергены, развитие IgE-опосредованной аллергии наступает позднее при экспозиции высоких доз аллергенов, часто в сочетании с адъювантами, такими как табачный дым.

Классификация *по тяжести / персистенции* представляет сложность, поскольку требует дифференциации между собственно тяжестью заболевания, ответом на лечение и другими факторами, например, приверженностью терапии. С точки зрения тяжести персистирующая астма обычно классифицируется как легкая, средней тяжести и тяжелая:

о *Легкая астма* диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1 степени.

о *Среднетяжелая* – хорошо контролируется препаратами 3 степени.

о *Тяжелая астма* может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов требуется терапия 4-5 ступеней либо тем, у кого астма носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

По критерию персистенции симптомов, классифицируют *интермиттирующее* и *персистирующее* течение болезни.

Фенотипы астмы

В последнее время при бронхиальной астме предлагается выделение отдельных фенотипов, что может оказаться целесообразным для выработки индивидуализированного подхода к ведению каждого пациента. Под *фенотипами* БА следует понимать выделение отдельных когорт детей с возрастными, патогенетическими, клиническими особенностями этого заболевания, которые целесообразно учитывать при диагностике, подборе индивидуальной терапии и организации наблюдения этих больных.

Впервые фенотипические особенности БА у детей и различные подходы к лечению были определены в международном согласительном документе PRACTALL, 2008 г. Были идентифицированы вирус-индуцированный, аллерген-индуцированный фенотипы и фенотип БА физического усилия.

Понятие «фенотипы и эндотипы» астмы основывается на патофизиологической гетерогенности и клинической многоликости различных форм БА. По данным S. Wenzel, определение клинического фенотипа БА включает клинические и анамнестические характеристики, которые позволяют распределить пациентов по подгруппам (фенотипировать) с учётом общих, статистически усреднённых функциональных показателей и триггерных факторов. Клинический подход к фенотипированию способствует обеспечению индивидуального подхода к ведению пациентов на этапах динамического наблюдения, выбора терапии и прогнозирования возможного противовоспалительного ответа. Проявления фенотипов следующие: клинические, патофизиологические, функциональные, ответ на терапию, прогностические факторы.

Основные клинические фенотипы БА, связанные с эндотипами, разделёнными на две подгруппы в зависимости от преобладающего направления иммунного ответа (с Th-2 и не Th-2 механизмами ответа):

- не Th-2 Поздний дебют (поздний дебют, женщины; астма и ожирение; астма и курение, нейтрофильная; резидентные клетки, агранулоцитарный);
- Th-2 Ранний дебют (аллергическая астма; астма физического усилия);
- Th-2 Средний возраст (поздний дебют эозинофильная; аспириновая БА).

Выделяют следующие фенотипы БА [GINA, 2014]:

Аллергическая БА: наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (АД, АР,

пищевая или лекарственная аллергия) у пациента или родственников. Исследование индуцированной мокроты до лечения у больных с этим фенотипом БА часто выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами (ИГКС).

Неаллергическая БА: некоторые взрослые имеют БА, не связанную с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. Эти пациенты могут не отвечать на терапию ИГКС.

БА с поздним дебютом: у пациентов, особенно женщин, развивается астма впервые уже во взрослом возрасте. Эти больные чаще не имеют аллергии и требуют более высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: у пациента с длительным анамнезом БА развивается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

БА у больных с ожирением: у пациентов с ожирением и БА имеются выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Фенотип (от греческого слова *phainotip* — являю, обнаруживаю) рассматривается как совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития, своеобразный «вынос» генетической информации навстречу факторам среды; это клинически наблюдаемые паттерны, клинические и морфологические находки, ответ на лечение. Фенотип формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов, это то, что мы видим и, возможно, можем

изменить. Эндотип описывает ключевые патогенетические механизмы для определенного фенотипа астмы.

Возраст является одним из главных факторов, формирующих фенотип астмы, и включает в себя патофизиологические события, экспозицию аллергенов и триггеров, а также изменения естественного течения болезни. Важные аспекты гетерогенности детской бронхиальной астмы и ее течения в различных возрастных группах нашли свое отражение в современных клинических руководствах.

Возрастная периодизация в клинических руководствах по детской астме опирается на особенности течения заболевания и основана на практическом удобстве, при этом выделяются следующие возрастные группы: младенцы (0–2 лет); дети дошкольного возраста (3–5 лет); школьники (6–12 лет); подростки. Следует отметить, что в международном масштабе официального определения точного возраста для подростков нет. Термин «подростки» не упоминается в международных конвенциях, но Организация объединенных наций признает подростками людей в возрасте 10–19 лет, т. е. людей, чей возраст ограничен рамками второго десятилетия жизни.

Принципы дифференцирования фенотипов бронхиальной астмы согласно данным рекомендациям распространяются на детей дошкольного и школьного возраста и включают

вирусиндуцированный фенотип;

астму, индуцированную физической нагрузкой;

фенотип аллергической (аллергениндуцированной) астмы и бронхиальной астмы неизвестной этиологии.

Наиболее частый и заметный фенотип среди детей более старшего возраста — *аллергическая (атопическая) бронхиальная астма*. Отсутствие

специфичного аллергического триггера может указывать на фенотип неаллергической бронхиальной астмы. Однако клиницисты должны рассматривать вероятность данного фенотипа с осторожностью, поскольку невозможность идентифицировать аллергический триггерный феномен может являться лишь свидетельством того, что он просто не был обнаружен.

Вирусиндуцированный фенотип

Роль респираторной инфекции в патогенезе БА как фактора, определяющего фенотипическую реализацию заболевания, а затем его течение, а порой и исходы, многогранна. Так, в настоящее время установлено, что у детей дошкольного и младшего школьного возраста наиболее частым фенотипом БА является вирусиндуцированная астма.

Хорошо известно, что острые респираторные инфекции часто становятся причиной обострения БА у детей, т. е. инфекционный процесс может явиться триггером приступа бронхоспазма, фактором-провокатором. С другой стороны, сам возбудитель может стать причинно-значимым аллергеном. В то же время некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя, с одной стороны, вторичному инфицированию дыхательных путей, а с другой – увеличению бронхиальной гиперреактивности и развитию бронхоспазма. Кроме того, больные с атопической формой БА генетически предрасположены к персистирующему течению некоторых вирусных и атипичных (внутриклеточных) инфекций. Таким образом, роль респираторных инфекций у детей с БА – проблема сложная, причем в каждом конкретном случае чрезвычайно индивидуальная.

Респираторная инфекция провоцирует обострение БА

Многочисленными исследованиями показано, что ОРВИ является одним из основных факторов, вызывающих обострение БА у детей, и, следовательно, усугубляет течение заболевания.

Приступ БА на фоне респираторного заболевания обусловлен:

- усилением аллергического воспаления бронхов за счет инфекционного воспаления;
- увеличением бронхиальной гиперреактивности;
- нарушением нейрогенной регуляции бронхоспазма;
- повреждающим действием вирусов на эпителий дыхательных путей.

Следовательно, возбудитель респираторной инфекции у детей с БА выступает в роли триггера приступа бронхообструкции. Наиболее значимыми в отношении патологии дыхательных путей у пациентов с БА являются вирусы *парагриппа 1–3-го типов, гриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ)* и др. Биологические свойства вирусов, так же как и особенности других микроорганизмов, определяют поражение того или иного отдела респираторного тракта и, следовательно, клинические проявления заболевания. Возраст пациента во многом обуславливает восприимчивость к различным группам вирусов, т. е. этиология острых респираторных инфекций у детей с БА различна в разные возрастные периоды. *Респираторные вирусы* повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов. Тем самым они повышают бронхиальную гиперреактивность, способствуют *развитию бронхоспазма*.

Воспалительные процессы, которые развиваются под действием вирусов, приводят к появлению отека слизистой оболочки, гиперсекреции вязкой слизи, ухудшению мукоцилиарного транспорта. Кроме того, вирусы подавляют активность макрофагов и снижают местный неспецифический иммунитет. В результате создаются условия для бактериальной или микст-суперинфекции (вирусно-бактериальной), что, безусловно, приводит к более тяжелому течению обострений, изменению клинической картины заболевания, усилению сенсibilизации. Существенную роль в усилении сенсibilизации играет повышенное поступление аллергенов во внутреннюю среду организма в силу нарушения барьерных функций поврежденного при вирусной инфекции эпителия дыхательных путей.

Возбудители респираторных инфекций – причинно-значимые аллергены

Хорошо изучены и сенсibilизирующие свойства вирусов и других возбудителей респираторных инфекций. У детей с БА выявлена значительно более высокая по сравнению со здоровыми детьми сенсibilизация к вирусам гриппа, парагриппа, аденовирусу и РСВ. Так, сенсibilизация к бактериальным аллергенам по данным кожных скарификационных проб была выявлена у 28% детей с БА, из них у 30–40% определялись высокие титры специфических IgE к бактериальным аллергенам. Сенсibilизация к грибам типа *Candida albicans* была выявлена у 17% детей с БА (для всех пациентов была характерна полисенсibilизация), к грибам *Aspergillus* – у 10,7%. Было показано, что наличие очагов хронической инфекции, преимущественно в носоглотке, повышает степень сенсibilизации в связи с персистенцией респираторных вирусов в лимфоидной ткани.

Патогенетические механизмы

Эксперты Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) определили наиболее значимые факторы, способствующие развитию вирусиндуцированной БА:

- генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям;
- нарушения во врожденном и адаптивном иммунном ответе на вирусную инфекцию.

В последние годы проведены многочисленные исследования по изучению влияния возбудителей инфекций на иммунитет организма хозяина. Установлено, что респираторные инфекции вирусной и/или бактериальной этиологии, а также инфекции, обусловленные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая гиперпродукцию IgE, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО- α , в то же время уменьшая способность к продукции ИФН- γ . Течение инфекции приводит к мощному выбросу медиаторов воспаления, определяя развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование. Больные БА предрасположены к рецидивированию респираторных инфекций, у них отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты.

Увеличение уровня гиперреактивности бронхов при респираторной вирусной инфекции – основной фактор, приводящий к бронхообструкции. Гиперреактивность обычно развивается и у здоровых людей во время острой инфекции и усиливается не только на фоне непосредственного влияния вируса, но и в результате аллергического воспаления, индуцированного ОРВИ.

В.И. Пыцкий считает, что роль вирусной, особенно респираторно-синцитиальной, инфекции в раннем детском возрасте скорее всего сводится к «отбору» и подготовке к развитию БА у детей с генетически детерминированной гиперреактивностью бронхов. Если не найдется подходящего причинно-значимого фактора или условий для реализации его действия, имеющаяся гиперреактивность будет существовать без прогрессирования в БА. Вследствие повреждения эпителия бронхов обнажаются окончания нервных волокон, которые под действием поллютантов и воспалительных медиаторов выделяют бронхоконстрикторные нейропептиды.

Естественно, роль дыхательного эпителия не сводится только к функции механического барьера. Эти клетки играют центральную роль в вирусной модуляции воспалительного процесса при БА, прежде всего через выход разнообразных цитокинов, хемокинов и факторов роста. В сочетании с аллергеном респираторная вирусная инфекция усиливает степень воспаления дыхательных путей.

В воспалении нижних дыхательных путей, ассоциированном с риновирусной инфекцией, участвуют эозинофилы. У больных астмой эозинофилия, развивающаяся на фоне ОРВИ, сохраняется и в периоде реконвалесценции. Активация эозинофилов респираторным вирусом приводит к значительному выбросу медиаторов, в том числе липооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов. Способностью активировать эозинофилы, а также увеличивать уровень LTC₄ в назальном секрете больных астмой обладают риновирус и РСВ. В то же время повышение уровня эозинофилов после аллергенной провокации у больных астмой намного существеннее, чем при вирусиндуцированном обострении. Респираторная вирусная инфекция способствует большему притоку в дыхательные пути нейтрофилов и характеризуется нейтрофильной инфильтрацией в сочетании

с дегрануляцией эозинофилов, то есть приводит к смешанному, эозинофильно-нейтрофильному воспалению.

Респираторные инфекции способствуют формированию атопии

На основании результатов некоторых исследований было предложено рассматривать вирусную инфекцию, перенесенную в раннем возрасте, как возможную отправную точку в развитии атопии, прежде всего у генетически предрасположенных лиц. Так, например, в работе Frick O.L. et al. сделано заключение, что инфекция верхних дыхательных путей лежит в основе развития атопии у детей из семей, где мать и отец страдают atopическими заболеваниями. А в результате 6-летнего наблюдения за 880 детьми было показано, что вирусная инфекция может влиять на развитие аллергической сенсибилизации с достоверным увеличением общего и специфического IgE-антител. В настоящее время рассматривается целая группа вирусов (РСВ, парагрипп, бокавирус), потенциально ответственных за формирование фенотипа астмы в течение первых лет жизни ребенка. В эксперименте было показано, что вирусная инфекция способствует активации Т-клеток и запуску процесса выработки IgE. Респираторные вирусы, особенно РСВ, могут повреждать эпителий дыхательных путей, в результате чего усиливается абсорбция аллергенов, что ведет к повышенной сенсибилизации. Кроме того, в ответ на воздействие инфекционного агента из клеток происходит выброс провоспалительных цитокинов, хемокинов, увеличивается экспрессия молекул адгезии, в то время как способность к продукции ИФН- γ снижена. Касаясь развития аллергии во внутриутробном периоде, важно отметить, что иммунный ответ плода в норме отклоняется в сторону Th2-фенотипа, что может способствовать внутриутробной сенсибилизации. В период беременности антенатальной сенсибилизации плода способствует и нарушение фетоплацентарного барьера вследствие перенесенной матерью ОРВИ.

Кроме того, дисбаланс между Th1- и Th2-продукцией сохраняется в раннем детстве, поэтому считают, что самые первые месяцы жизни имеют решающее значение в развитии аллергии. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте повреждают незрелую систему иммунитета в виде возможной активации клона Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетения клона Т-хелперов 1-го типа (Th1), а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза ИНФ- γ , развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам. *Следовательно, респираторная инфекция является фактором риска, который может иметь отношение к развитию БА в детском возрасте.*

Респираторные инфекции предотвращают развитие аллергии «гигиеническая теория»

Некоторые исследователи предполагают, что респираторные инфекции (вирусные и некоторые бактериальные, но не грибковые и паразитарные) у детей раннего возраста могут предупреждать развитие в дальнейшем atopических реакций. В 1989 г. Strachan заметил, что частота поллиноза находится в обратной связи с количеством детей в семье. На основании этих наблюдений он предположил, что инфекции в раннем детстве оказывают протективный эффект против развития в дальнейшем аллергии. Это предположение в дальнейшем получило название *«гигиеническая теория»*. Суть ее в том, что ранний контакт с респираторной инфекцией стимулирует у ребенка Th1-направленный ответ, тем самым предотвращая развитие иммунологических реакций в направлении Th2. С момента этого оригинального наблюдения проведено много исследований, в которых изучалась связь между инфекциями в раннем возрасте и аллергией. Так,

воссоединение Германии в 1990 г. обеспечило ученых уникальной возможностью изучать распространение БА в генетически схожих популяциях, но в разных условиях внешней среды, включая инфекции. Было показано, что дети Восточной Германии чаще болели ОРВИ из-за широкого распространения дошкольных учреждений (ясли, сады), многодетных семей, перенаселенности, тогда как распространение БА выявило обратную зависимость: 3,9 и 5,9% соответственно. Таким образом, инфекционный процесс может определять поляризацию иммунного ответа, причем некоторые вирусы и атипичные возбудители активируют Th2-клоны лимфоцитов, что способствует клинической реализации атопии, в то время как *Mycobacterium vaccae*, вирус гепатита А, вирус кори, некоторые респираторные инфекции, перенесенные в раннем возрасте, поляризуют иммунный ответ в направлении Th1 и препятствуют развитию болезни. Однако данные исследования многим представляются спорными и, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

БА у детей раннего возраста

БА у детей раннего возраста имеет особенности патогенеза, клинического течения и представляет значительные трудности для диагностики. В клинической практике диагноз БА в этом возрасте устанавливают не всегда своевременно. Начальные проявления БА у детей раннего возраста, как правило, носят характер бронхообструктивного синдрома, сопровождающего респираторные вирусные инфекции. Скрываясь под маской ОРВИ с обструктивным бронхитом, БА иногда на протяжении длительного времени не распознается, и больные не лечатся. Сложность дифференциального диагноза БА у детей раннего возраста заключается в том, что, во-первых, приступный период БА часто совпадает с развитием интеркуррентного респираторного заболевания, во-вторых, у детей до 5 лет не представляется возможным проведение функциональных проб. Таким образом, ОРВИ часто

выступает в роли разрешающего фактора при atopической БА у детей раннего возраста. При повторении более трех эпизодов бронхообструкции в период ОРВИ у ребенка первых лет жизни следует задуматься о возможности диагноза БА, если у него отмечены atopические заболевания в семье и наличие аллергического заболевания (атопический дерматит и др.).

Лечение БА у детей

Исходя из патогенеза БА, современная терапия направлена на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение структурной перестройки стенки бронхов. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия – основные причины тяжелого течения и смертности от БА. *Выбор лечения определяется тяжестью течения, степенью контроля и периодом БА.* Однако в любом случае необходим индивидуальный подход в выборе средств и методов лечения.

Целью лечения БА является достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания. Подход к лечению БА в настоящее время ориентирован преимущественно на степень контроля заболевания. Основными направлениями терапии БА являются:

- устранение воздействия причинных факторов;
- превентивная длительная фармакотерапия (базисная, контролирующая);
- фармакотерапия острого периода болезни;
- аллергенспецифическая терапия;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- профилактика респираторных инфекций;

- реабилитация;
- обучение пациентов

При фармакотерапии БА рекомендуется ступенчатый подход, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов.

К средствам базисной терапии относятся:

- глюкокортикостероиды (ингаляционные и системные);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС);
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;
- антитела к IgE.

Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля БА, возрастом пациентов, характером сопутствующей патологии.

Детям с легкой интермиттирующей БА базисная терапия не показана, а при персистирующем легком течении заболевания назначают кромоны, или антилейкотриеновые препараты, или малые дозы ИГКС.

К кромонам относят такие препараты, как кромогликат натрия и недокромил натрия. Противовоспалительная активность у кромонов незначительна, а необходимость частых ингаляций (у кромогликата натрия 3–4 раза в сутки через небулайзер) существенно снижает комплаенс терапии. Роль кромонов в длительной терапии БА у детей в соответствии с мнением экспертов GINA ограничена, особенно у детей дошкольного возраста

Антилейкотриеновые препараты (антагонисты лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст, зафирлукаст) являются первой медиатор-специфической терапией БА и представляют новый терапевтический класс препаратов в лечении БА. Механизм действия препаратов этой группы заключается в быстром устранении базального тонуса дыхательных путей, который создается лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липоксигеназной ферментной системы. Международные и национальные программы рекомендуют назначение монтелукаста при легкой персистирующей БА в качестве монотерапии и при среднетяжелой и тяжелой БА в сочетании с ИГКС. Сингуляр также является препаратом выбора при сочетании БА с другими аллергическими заболеваниями, прежде всего с аллергическим ринитом. Применение монтелукаста в сочетании с ИГКС и пролонгированными β_2 -агонистами, особенно при наличии аллергического ринита, позволяет быстрее улучшить контроль над заболеванием, снизить дозу ИГКС. Антилейкотриеновые препараты представляют особый интерес для педиатрической практики как нестероидные препараты для перорального приема. Не секрет, что у некоторых пациентов существует «фобия ингалятора». Кроме того, монтелукаст может назначаться один раз в день, что создает предпосылки для лучшего комплаенса. В исследовании PREVIA у детей 2–5 лет при вирусиндуцированной БА с легким персистирующим течением регулярный прием монтелукаста позволил снизить число обострений БА на 32% и уменьшить потребность в назначении ИГКС. Монтелукаст не используется для лечения острых приступов. Сегодня он рекомендуется для лечения детей с легкой и среднетяжелой БА, преимущественно вирусиндуцированной, а также при аллергическом рините. Учитывая то, что БА является хроническим заболеванием, длительность терапии определяется течением болезни и может продолжаться в течение всей жизни. Монтелукаст можно использовать в комбинированной терапии вместе с другими препаратами профилактического действия. Он

предотвращает бронхоконстрикцию на триггеры (физическую нагрузку, аллерген), улучшает бронходилатирующий эффект сальбутамола на функцию легких, уменьшает симптомы ночной астмы.

ИГКС. Несомненно, наиболее выраженной противовоспалительной активностью обладают современные ИГКС (беклометазон, будесонид, флутиказон), которые оказывают минимальное общее воздействие. В то же время они способны подавлять как острое, так и хроническое аллергическое воспаление. Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их способностью ингибировать активность фосфолипазы А₂ и синтез медиаторов воспаления липидного происхождения, уменьшать синтез Т-лимфоцитами противовоспалительных цитокинов, увеличивать экспрессию β 2-адренорецепторов. Отмечаемое под воздействием ИГКС обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов сопровождается уменьшением их гиперреактивности, урежением приступов БА и способствует достижению ремиссии.

Используется доза ИГКС, соответствующая тяжести заболевания, и при достижении контроля доза титруется до минимальной поддерживающей. При легкой персистирующей и среднетяжелой БА у детей рекомендуется использовать низкие дозы ИГКС, при тяжелом течении болезни средние дозы ИГКС рекомендуется назначать совместно с длительно действующими β 2-агонистами, что позволяет достигать лучшего контроля БА и предупреждения обострений заболевания без повышения дозы ИГКС (уровень доказательства А).

Терапия препаратами с фиксированной комбинацией ИГКС и β 2-агонистами длительного действия имеет более высокую терапевтическую эффективность, оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с одновременным применением

двух препаратов в отдельных ингаляторах и имеет преимущество в качестве базисной терапии. Доказанный синергизм действия ИГКС и длительно действующих β 2-агонистов позволяет добиваться контроля за заболеванием без увеличения дозы ИГКС. Это привело к созданию комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе ИГКС и длительно действующий β 2-агонист: будесонид + формотерол и флутиказон + салметерол.

Моноклональные антитела к IgE

Препарат данной группы – омализумаб способен связывать антитела IgE, тем самым предотвращая развитие аллергического воспаления. Однако ввиду большого числа побочных эффектов и высокой стоимости этот препарат используется только в комплексной терапии тяжелых случаев астмы.

Таким образом, при *легком персистирующем* течении БА в качестве базисной терапии назначают монотерапию антилейкотриеновыми препаратами, или низкие дозы ИГКС. При вирусиндуцированном фенотипе заболевания всегда отдают предпочтение ингибиторам антилейкотриеновых рецепторов, которые достоверно уменьшают частоту ОРВИ-индуцированных приступов. При *среднетяжелом и тяжелом* течении БА необходимо обязательное использование ИГКС, а при недостаточном эффекте базисной противовоспалительной терапии в лечение добавляют пролонгированные бронхолитики (теофиллины длительного действия или пролонгированные β 2-агонисты) или антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Базисная терапия проводится длительно, не менее 3 месяцев. В приступном периоде БА прием препаратов базисной терапии продолжают.

В детской аллергологической практике **аллергенспецифическая иммунотерапия** является патогенетически обоснованным методом лечения БА, поллиноза и др. и заключается во введении в организм больного

нарастающих доз одного или нескольких причинно-значимых аллергенов. Эффективность этого метода при БА обусловлена многими механизмами и, в частности, связана со снижением активности и пролиферации Th2 и повышением активности и пролиферации Th1 CD4⁺- лимфоцитов, iTreg-лимфоцитов и увеличением продукции блокирующих IgG-антител. Проведение специфической иммунотерапии показано детям с atopической БА легкого и среднетяжелого течения в период ремиссии заболевания при четкой доказанности причинной значимости аллергенов, при отсутствии возможности элиминировать причинно-значимые аллергены из окружающей больного среды.

Лечение респираторной инфекции у детей с БА строится согласно основным принципам терапии острых респираторных заболеваний. ОРВИ у детей с БА без адекватного лечения часто принимает затяжное или осложненное течение и, как правило, способствует развитию приступа бронхообструкции. Безусловно, лечение ОРЗ должно быть комплексным и строиться индивидуально в каждом конкретном случае.

Инфекционное и аллергическое воспаление является основным патогенетическим звеном клинических проявлений острых респираторных инфекций у детей с БА. Развитие воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей способствует гиперсекреции вязкой слизи, формированию отека слизистой оболочки респираторного тракта, нарушению мукоцилиарного транспорта и бронхиальной обструкции. Это приводит к заложенности носа, выделениям носового секрета, гиперемии зева, боли в горле, отеку миндалин, осиплости голоса, появлению кашля и симптомов бронхообструкции.

У детей с БА особое значение приобретает повышение эффективности терапии ОРЗ. Учитывая особенности патогенеза заболевания, рациональной

стратегией лечения респираторных инфекций является противовоспалительная и местная антибактериальная терапия. Кроме того, в комплексное лечение входят противовирусные, иммуномодулирующие, муколитические, отхаркивающие, жаропонижающие, антигистаминные, противоотечные и бронхолитические препараты.

Антибактериальная терапия системными антибиотиками при ОРЗ малоэффективна и показана нечасто, не более чем в 10% всех случаев заболевания. Назначив системный антибиотик без должных оснований, врач повышает риск побочных явлений, нарушает микробиоценоз, способствует снижению иммунитета и распространению лекарственной резистентности.

Наилучшей системой профилактики ОРЗ у детей с БА, безусловно, является формирование собственного адекватного иммунного ответа на фоне базисной терапии, соответствующей тяжести заболевания. Способствуют этому здоровый образ жизни, рациональный режим дня, полноценное питание, разнообразные программы закаливания.

Профилактика респираторных инфекций предусматривает ограничение контактов ребенка с больными гриппом и ОРВИ, проведение санитарно-гигиенических мероприятий, сокращение использования городского транспорта и удлинение времени пребывания ребенка на воздухе. Частая респираторная заболеваемость тесно связана с пассивным курением, поэтому прекращение его – важное условие лечения и профилактики.

Таким образом, выбор лечения детей с БА должен быть сделан с учетом тяжести течения и периода БА. Необходим индивидуальный подход в выборе средств и методов лечения, основанный на национальных и международных рекомендациях. Большое значение имеет обучение пациентов и их родителей в «астма-школе». В то же время дети с БА нуждаются в своевременном лечении и профилактике респираторных инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астма и вирусные инфекции у детей. Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация, Д.Ш. Мачарадзе. Журнал «Вопросы современной педиатрии». 2014; 13 (1): 124–128»
2. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. О.В. Зайцева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Журнал «Бронхопульмонология и лор», 2014г.
3. Геппе Н. А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практическое руководство для врачей. М., 82 с.
4. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма у детей», Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2017г.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — 5-е изд., перераб. и доп. — Москва : Оригинал-макет, 2017. — 160 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество, 2013г.
7. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения. С. Э. Мицкевич «Вестник Челябинского государственного университета. 2014. № 4 (333). Образование и здравоохранение. Вып. 3. С. 79–85.»
8. <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436197/>
9. http://umedp.ru/articles/virusindutsirovannaya_bronkhialnaya_astma_osobennosti_techeniya_i_lechebnaya_taktika.html

