



УДК 616.248-002-053.2-092

ЧЕРНЫШЕВА О.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. Описаны современные представления об этиологии, патогенезе, фенотипах бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: патогенез, бронхиальная астма, дети.

Бронхиальная астма остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной педиатрии [16, 39]. За последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение количества случаев аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы, которая рассматривается как проблема мирового уровня и находится в центре внимания клиницистов различных специальностей [27]. По данным ВОЗ, около 300 млн людей в мире страдают бронхиальной астмой [6, 16, 34]. Согласно имеющимся прогнозам, к 2025 г. этот показатель может составить 400 миллионов [23]. Хронизация патологического процесса приводит к ухудшению качества жизни больных, снижению их активности, инвалидизации и смертности [11, 12, 18, 25, 41].

Последнее десятилетие XX века ознаменовалось сменой взглядов на патогенез бронхиальной астмы. Так, патофизиологическое определение бронхиальной астмы как переменное сужение бронхов сменилось на рассмотрение заболевания как хронического воспаления дыхательных путей [6, 37]. На современном этапе бронхиальная астма рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многообразные клетки и клеточные элементы — эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, медиаторы.

Этиология заболевания отличается многофакторностью и комплексностью. Многочисленные гены [13, 19], их взаимодействие с факторами внешней среды [13, 19], наследственная предрасположенность [27], реакция респираторной и иммунной системы [34], определяющая тяжесть течения, вирусно-бактериальный фактор [29, 33,

34] позволяют выделить различные фенотипы бронхиальной астмы [40].

В соответствии с современными представлениями факторы риска развития бронхиальной астмы классифицируются на внутренние (врожденные, эндогенные) и наружные (экзогенные) [12]. Причинами возникновения патологических изменений при бронхиальной астме могут быть разнообразные триггеры, такие как вирусные инфекции, аллергены, физическая нагрузка, табачный дым, внешние химические поллютанты на фоне воздействия генетических факторов [38]. В детском возрасте в отличие от взрослых наиболее частыми их причинами являются вирусные инфекции.

Значимое влияние на развитие сенсibilизации дыхательных путей оказывают бытовые, эпидермальные, грибковые, пыльцевые ингаляционные аллергены. Кроме того, аллергенами могут выступать лекарственные препараты — антибиотики, особенно пенициллинового ряда, сульфаниламиды, витамины, ацетилсалициловая кислота. В последние годы уделяется внимание различным респираторным инфекциям, вызывающим обструктивный синдром, — респираторно-синцитиальному вирусу, риновирусу, вирусу гриппа, парагриппа, хламидофильной, микоплазменной инфекции [38].

При всех формах бронхиальной астмы в воспалительный процесс вовлекаются тучные клетки и эозинофилы в качестве ключевых эффекторных клеток воспалительной реакции, что связано с

© Чернышева О.Е., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

их способностью вырабатывать широкий спектр преформированных или вновь генерированных медиаторов, действующих в дыхательных путях прямо или косвенно через нейрогенные механизмы [6]. Эозинофилы при бронхиальной астме часто локализованы в бронхах под базальной мембраной и высвобождают цитокины, активные радикалы кислорода, эйкозаниды, факторы роста, тромбоцитактивирующий фактор, токсические гранулопротеины, способные вызывать бронхоконстрикцию, повышение проницаемости сосудов, что, вероятно, способствует формированию гиперреактивности бронхов [12, 15]. Помимо этого, эозинофилы, взаимодействуя с нервными окончаниями, приводят к увеличению секреции ацетилхолина парасимпатическим отделом нервной системы.

Нейтрофилы высвобождают различные ферменты, реактивный кислород, цитокины, хемокины. Тучные клетки, находящиеся при бронхиальной астме в дегранулированном состоянии, являются источником аутокоидных медиаторов, нейтральных протеаз, в частности триптазы. Макрофаги проявляют активность в процессе ремоделирования дыхательных путей за счет секреции факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов, основной фактор роста фибробластов [15].

Основными тремя компонентами современного определения бронхиальной астмы являются хроническое воспаление, бронхиальная обструкция и увеличенная бронхиальная реактивность [17, 42]. В результате этих патофизиологических изменений появляются характерные клинические проявления бронхиальной астмы — свистящее дыхание (визинг), одышка, стеснение в груди, кашель, продукция мокроты [17].

Вследствие анатомофизиологических особенностей в детском возрасте — узость просвета бронхов, повышенная васкуляризация дыхательных путей, недостаточная ригидность грудной клетки и эластичность легких, слабое развитие гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреция бокаловидными клетками вязкой слизи — особенностями патогенеза бронхиальной астмы у детей являются преобладание отека слизистой оболочки и выделение слизи в просвет бронхов над спазмом гладких мышц.

Патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы включают прежде всего Th2-аллергическое и эозинофильное воспаление дыхательных путей, гиперчувствительность бронхов, определенные нейроиммунные взаимодействия, гиперсекрецию, ремоделирование дыхательных путей.

С учетом того факта, что популяция больных с бронхиальной астмой отличается гетерогенностью, была предложена классификация этого заболевания по фенотипам [11, 26].

Различные авторы предложили следующие критерии для выделения фенотипа: наличие или

отсутствие атопии, субтип воспаления (эозинофильный или неэозинофильный), тяжесть заболевания (интермиттирующая, персистирующая, фатальная), характер ответа на проводимое лечение (стероидрезистентная, β_2 -агонистрезистентная, с фиксированной обструкцией дыхательных путей), возраст начала заболевания (детская, подростковая, взрослая), наличие сопутствующей патологии, особенности триггерных факторов (вирусиндуцированная, индуцированная физической нагрузкой, аллергениндуцированная, индуцированная действием нестероидных противовоспалительных и стероидных препаратов), эпидемиологические исследования (так называемые визинг-фенотипы) [2, 11].

Биологическое фенотипирование, основанное на выделении доминирующего подтипа воспаления и биологических маркеров, позволяет определить следующие фенотипы: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный, агранулоцитарный [26].

Эозинофильный тип является наиболее изученным и связан с эозинофильной клеточной инфильтрацией, активацией этих клеток в очаге воспаления, выбросом медиаторов, являющихся биологическими маркерами данного воспалительного процесса. В большинстве случаев эозинофильный фенотип бронхиальной астмы связан с атопической формой заболевания, сочетающейся с атопическим дерматитом, аллергическим риноконъюнктивитом, обострением после контакта с аллергеном, дебютом в детском возрасте. Эозинофильный фенотип бронхиальной астмы наиболее распространен в детском возрасте [9].

В большинстве случаев бронхиальная астма является атопическим заболеванием, в основе которого лежит измененная иммунная реактивность с развитием сенсibilизации, аллергического (иммунного) воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов. При этом выявляется гиперпродукция общего и специфических IgE вследствие дифференцировки В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие IgE, индуцируемыми аллергенами и контролируемые Т-лимфоцитами. Дендритные клетки и макрофаги расщепляют антигены до пептидов, способствуют ассоциации с молекулами гистосовместимости класса II и презентации Т-лимфоцитам-хелперам. Дендритные клетки эпидермиса, дермы (клетки Лангерганса), паракортикальных областей лимфоузлов, В-клеточных зародышевых центров селезенки поглощают антиген в тканях и доставляют в лимфоидные органы, в частности в селезенку и лимфатические узлы, для взаимодействия с Т-лимфоцитами. В результате этого процесса Т-лимфоциты активируются, что проявляется индукцией синтеза цитокинов, ростковых факторов с последующей пролиферацией

клонов специфических Т-клеток. При контакте Т-лимфоцитов с дендритными клетками и макрофагами, взаимодействия CD28 с CD86 происходит развитие Th2-клеток [35].

Дисбаланс Th1- и Th2-опосредованных иммунных реакций в сторону преобладания Th2-пути иммунного ответа является ключевым фактором формирования предрасположенности к развитию реакций гиперчувствительности немедленного типа и имеет генетическую основу — атопическую конституцию. Однако средовые факторы играют также немаловажную роль в реализации фенотипических проявлений атопии. Согласно «гигиенической гипотезе», в условиях недостаточного воздействия на организм инфекционных заболеваний и низкой экспозиции микробных компонентов формируется нарушение регуляции иммунной системы, в результате которого развиваются реакции гиперчувствительности как со стороны Th1-, так и со стороны Th2-опосредованных иммунных ответов [35]. Th1-клетки характеризуются продукцией большого количества INF- γ , фактора некроза опухоли бета (TNF- β) и IL-10, принимающих участие в реализации гиперчувствительности замедленного типа и медирующих иммунные ответы против опухолевых клеток и внутриклеточных патогенов через активацию макрофагов и цитотоксических Т-клеток. Также Th1-клетки вызывают клеточные ответы, приводящие к повреждению тканей, стимулируют гуморальные иммунные ответы [10].

Дифференцировка CD4⁺-клеток в Th2-клетки происходит благодаря наличию стероида 1,25-дигидроксивитамина, TGF- β , IL-4, продуцируемых тучными клетками и самими Th2-лимфоцитами. Th2-клетки являются основой гуморального иммунитета, включающего продукцию основных классов антител, и способствуют инфильтрации эозинофилов, подавлению развития внеклеточных патогенов, участвуют в патогенезе астмы и аллергии [10]. Они служат противовесом иммунных ответов, вызываемых Th1-клетками.

Торможение развития Th1-клеток, проявляющееся снижением продукции гамма-интерферона, повышением продукции Th2-клеток, приводящее к увеличению продукции IL-4, IL-13, вызывает нарушение соотношения Th1/Th2, что является показателем переключения продукции иммуноглобулинов разных классов В-клетками в направлении IgE и развитии IgE-опосредуемых аллергических реакций [21, 28, 35].

Был выполнен ряд работ, посвященных исследованию функционального состояния регуляторных Т-клеток у больных с аллергическими заболеваниями, в частности при астме. При атопической форме бронхиальной астмы в результате недостаточной генерации регуляторных Т-клеток отмечается снижение функциональной

активности Treg и, следовательно, смещение ответа в сторону Th2 [3]. Активизируясь, Th2-клетки продуцируют ряд лимфокинов — IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганды для CD 40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE [24, 26].

Кроме того, взаимодействие Т-хелперов с В-лимфоцитами активирует синтез IL-4, являющийся центральным цитокином аллергического ответа, способствует переключению синтеза IgM на IgE [8, 15]. Также доказана способность переключать синтез иммуноглобулинов на синтез IgE у IL-13, повышать продукцию IgE у IL-2, IL-5, IL-6. Таким образом, высокий уровень общего IgE у детей с бронхиальной астмой свидетельствует о влиянии Th2-цитокинового профиля на иммунный ответ.

Для эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы характерны повышение экспрессии специализированных рецепторов Fc RI, имеющих высокое сродство к IgE, повреждение эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение ретикулярной пластины базальной мембраны, гипертрофия гладкой мускулатуры [26]. Относительный риск астмы вследствие эозинофильного воспаления в популяции составляет около 50 % [5]. Данный фенотип бронхиальной астмы характеризуется благоприятным течением и хорошим ответом на противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [26].

Неэозинофильная (нейтрофильная) астма характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением. До настоящего времени данный фенотип астмы вызывает многочисленные вопросы о том, является ли этот тип уникальным или представляет определенную степень тяжести, обусловленную постоянной бактериальной колонизацией или опосредованным воздействием инфекции дыхательных путей. Неэозинофильная астма все чаще в последнее время рассматривается как важный кликопатологический фенотип бронхиальной астмы у детей и взрослых [20]. Нейтрофильное воспаление характерно для детей с неатопической бронхиальной астмой и характеризуется агрессивным течением, выраженной деструкцией тканей, низким ответом на терапию кортикостероидами [4]. Данный фенотип ассоциируется с продуктами активных нейтрофилов — нейтрофильной эластазой, α_1 -антитрипсином, IL-8, IL-17, а поддержание нейтрофильного воспаления обусловлено ролью Th17-клеток [1].

В патогенезе бронхиальной астмы принимают участие и тромбоциты. Под влиянием аллергена они активируются, связывают Fc-рецепторами IgG-и/или IgE-антитела, выделяют медиаторы аллергии. В гранулах тромбоцитов содержатся гистамин, серотонин, простагландины, лейко-

триены, тромбоцит-активирующий фактор, лизоцим, β -лизины, лизосомальные ферменты, факторы, стимулирующие фагоцитоз и хемотаксис лейкоцитов, активирующие кининовую и свертывающую систему крови. Из α -гранул выделяется β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста гладкомышечных клеток, ингибитор активатора плазминогена [31, 36].

Источником цитокинов и хемокинов, поддерживающих секрецию факторов роста и эозинофильное воспаление, являются эпителиальные клетки. В ответ на аллергены эпителиальные клетки экспрессируют IL-25 (IL-17E), который играет важную роль в иницировании бронхиальной астмы.

При бронхиальной астме воспаление развивается в ткани изнутри и снаружи гладкомышечного слоя центральных и периферических бронхов, а при наличии ночной астмы — в перибронхиальных тканях и альвеолах [15]. Эпителиальные клетки бронхов, вырабатывая провоспалительные молекулы, стимулируют воспаление дыхательных путей и подвергаются ремоделированию [36].

Усиленное взаимодействие между активированными и мезенхимальными клетками подслизистого слоя вызывает высвобождение большого количества цитокинов, которые способствуют развитию эозинофилии и стимулируют тучные клетки. Нарушения работы эпителия объясняет патогенез бронхиальной астмы, не связанный с IgE-опосредованными механизмами, что наблюдается при вирусиндуцированной астме, эндогенной бронхиальной астме, связанной с непереносимостью аспирина, профессиональной бронхиальной астмой [15].

В последние годы накоплены данные, подтверждающие участие синтезируемых *de novo* медиаторов липидного происхождения в формировании аллергических реакций, при этом показано определяющее значение метаболитов арахидоновой кислоты [89].

Арахидоновая кислота является одной из основных полиненасыщенных жирных кислот организма и составляет 6–21 % от всех жирных кислот, которые входят в состав фосфолипидов, стероидных эфиров, триацилглицеролов. Ее освобождение происходит в результате воздействия на клетку токсинов, аллергенов, брадикинина и продуктов иммунных реакций, которые изменяют типы и геометрическую ориентацию фосфолипидов и активируют фосфолипазу A2. Метаболизм арахидоновой кислоты может протекать двумя путями: циклооксигеназным и липоксигеназным. Циклооксигеназный путь приводит к образованию простагландинов и тромбоксанов, простаглицина при помощи циклооксигеназного фермента простаглицинсинтетазы, липоксигеназный путь — к образованию различных лейкотриенов, моногидроксиэйкозатетраеновых

кислот и липоксинов, синтез которых зависит от действия определенных ферментов, находящихся в клетках.

Фермент 5-липоксигеназа катализирует первые два шага метаболизма арахидоновой кислоты в лейкотриены. Расщепление арахидоновой кислоты с помощью 5-липоксигеназы приводит к образованию нестабильного промежуточного продукта, а затем нестабильного и неактивного лейкотриена A4. Две последующие метаболические стадии ведут к образованию высокоактивных веществ. Результатом первой стадии является образование лейкотриена B4 при участии лейкотриен-A4-гидролазы. В следующей стадии происходит образование лейкотриена C4. Дальнейший ход ферментативного процесса приводит к образованию лейкотриенов D4 и E4. В процессе последующей биотрансформации лейкотриена E4 образуются продукты с низкой биологической активностью [22].

Сульфидопептидные лейкотриены C4, D4, E4 обладают мощным бронхоконстрикторным действием, в 1000 раз более сильным, чем гистамин, а по некоторым данным — в 10 тысяч и в 100 раз сильнее по сравнению с простаглицинами [22]. Лейкотриен B4 обладает выраженной способностью повышать проницаемость сосудов, сильным хемотаксическим действием на лейкоциты, вызывая их приток в ткани, индуцирует высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов, способствует хемотаксису и хемокинезу эозинофилов. Его действие вызывает приток эозинофилов и нейтрофилов в легкие, способствуя развитию воспаления бронхов. Увеличение продукции лейкотриена B4 наблюдается в приступном периоде бронхиальной астмы у детей [22].

Основными эффектами цистеиниловых лейкотриенов являются: увеличение проницаемости микрососудов, приводящее к экссудации плазмы в стенки и просвет дыхательных путей и формированию отека; привлечение эозинофилов в дыхательные пути, вызывающих инфильтрацию бронхов с повреждением эндотелия и формированием гиперреактивности дыхательных путей; увеличение секреции слизи, которая при смешении с белками плазмы и разрушенными клетками эндотелия формирует слизистые пробки; выраженная бронхообструкция, обусловленная контракционным эффектом на гладкие мышцы дыхательных путей; ремоделирование базальной мембраны.

Особенности бронхоконстрикторного эффекта пептидолейкотриенов состоят в том, что в отличие от «гистаминового» бронхоспазма «лейкотриеновый» спазм бронхов развивается медленнее, но является более продолжительным.

Развитие ранней фазы аллергической реакции, возникающей спустя несколько минут после контакта с аллергеном, обусловлено действием

бронхоконстрикторных медиаторов, лейкотриенов, простагландина-2, гистамина, тромбосана A2, выделенных при дегрануляции тучных клеток. Для лейкотриенов характерно выраженное спазмогенное действие на гладкие мышцы, при котором наблюдается медленное, но стойкое их сокращение, то есть наиболее продолжительный бронхоспазм. Лейкотриен D4, действуя на гладкие мышцы, вызывает в 5–10 раз более сильный спазм, чем лейкотриен C4, и в 50–500 раз больший, чем гистамин [15].

Через 3–4 часа после контакта с аллергеном у больных бронхиальной астмой наступает поздняя фаза аллергической реакции, которая характеризуется гиперсекрецией слизи, отеком слизистой оболочки бронхиального дерева, инфильтрацией стенки дыхательных путей эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами и другими клетками с развитием гиперреактивности бронхов. Влияние на эти процессы оказывают метаболиты арахидоновой кислоты: простагландин-2, тромбосан A2, лейкотриен B4, моногидрооксиэйкозаноиды [15].

Способность лейкотриенов вызывать бронхоконстрикцию, хемотаксис, секрецию слизи, отек слизистой оболочки бронхов, паралич мерцательного эпителия позволяет выделить их в группу ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при бронхиальной астме.

Хроническое воспаление в дыхательных путях при бронхиальной астме возникает вследствие патологической продукции аллергенспецифических IgE, их фиксации на слизистой оболочке дыхательных путей, индукции иммунного воспаления при участии эозинофилов, тучных клеток [15]. Комплексный процесс воспаления начинается с повреждения эпителия бронхов, расстройств микроциркуляции, последующего взаимодействия первичных и вторичных эффекторных клеток и их медиаторов [15]. При воздействии антигенов на первичные эффекторные клетки, такие как эпителиальные клетки дыхательных путей, тучные клетки, макрофаги, происходит высвобождение медиаторов, способных вызвать воспалительную реакцию как немедленного типа (ранняя фаза), так и замедленного типа (поздняя фаза). При активации вторичных эффекторных клеток — клеток крови — эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов высвобождаются их клеточные продукты, увеличивающие и расширяющие воспалительную реакцию (поздняя фаза). Медиаторы воспаления могут быть как ранее образованные, синтезированные и хранящиеся в гранулах клеток (гистамин, аденозин, хемотаксический фактор анафилаксии эозинофилов и нейтрофилов, гепарин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты), так и вновь образующиеся, синтезируемые (лейкотриены, проста-

гландины и тромбосаны). В результате хронического воспаления возникает гиперреактивность дыхательных путей, являющаяся ключевым механизмом в патогенезе заболевания, приводящая к появлению повторяющихся эпизодов свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды, как правило, связаны с распространенной, изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [6, 20].

При попадании в дыхательные пути неспецифических раздражителей происходит бронхоконстрикция, которая клинически проявляется кашлем. Бронхоконстрикция при этом является физиологическим процессом, защитным механизмом, не позволяющим различным агентам проникать в нижние дыхательные пути [6].

В соответствии с современными исследованиями фенотип описывает клинически наблюдаемые характеристики бронхиальной астмы, но не дает представления относительно этиологии заболевания и патофизиологических изменений. Поэтому в последние годы было предложено выделять эндотипы астмы, то есть подтип болезни, определяющий ее индивидуальные специфические функциональные или патогенетические различия, клинический прогноз, учитывая молекулярные механизмы или ответ на фармакотерапию [26]. Однако в настоящее время нет унифицированных критериев, определяющих эндотип, но существуют критерии, позволяющие охарактеризовать определенный фенотип. К ним относятся особенности клинической картины, биомаркеры, физиология легких, генетические факторы, гистопатология, эпидемиология и ответ на лечение [26]. Было выделено 6 эндотипов астмы: аспириновой астмы, аллергической бронхолегочной микоз (аспергиллез), аллергическая астма взрослых, свистящее дыхание у детей дошкольного возраста с положительным индексом предсказания астмы, тяжелая гиперэозинофилия с тяжелым дебютом, астма лыжников [7]. Сопутствующая патология (коморбидные состояния) не учитывается как определяющий параметр для эндотипа, поскольку она может влиять на фенотип, но не на эндотип.

У 50–80 % детей бронхиальная астма формируется в раннем возрасте, при этом ее дебют в 40 % случаев приходится на первые три года жизни. У 30–50 % детей бронхиальная астма маскируется под острый обструктивный бронхит, часто на фоне острых респираторных вирусных инфекций [24].

Как правило, рецидивирующие симптомы бронхиальной обструкции развиваются в первые месяцы жизни, чаще всего на фоне инфекций нижних дыхательных путей. Однако, несмотря

на широкую распространенность в раннем возрасте, у 60 % детей приступы бронхообструкции исчезают к школьному возрасту. Наиболее специфичными симптомами астмы у детей раннего возраста являются свистящие дистантные хрипы (так называемый визинг) или сухой приступообразный кашель. При повторяющихся данных симптомах возможна диагностика бронхиальной астмы. Однако сложность заключается в том, что симптомы бронхообструкции могут встречаться у детей, которые не имеют астму, особенно у детей до трехлетнего возраста, что связано с анатомофизиологическими особенностями дыхательных путей или рецидивирующим воспалением, вызванным персистирующим течением инфекций [14].

На сегодняшний день нет четких критериев установок диагноза «бронхиальная астма» у детей раннего возраста. Однако, опираясь на опыт ведущих детских аллергологов, были выделены признаки, позволяющие устанавливать предварительный диагноз бронхиальной астмы у детей. К ним относятся: регистрация эпизодов бронхообструктивного синдрома чаще 4 раз в течение года, которые не всегда сопровождаются вирусной инфекцией; ночной кашель; кашель после физической нагрузки; уменьшение выраженности кашля или других клинических признаков бронхообструктивного синдрома после приема бронхолитических препаратов; наличие кашля, дистанционных свистящих хрипов или одышки, вызывающих пробуждение ребенка ночью, в предутренние часы; появление или нарастание симптомов бронхообструкции после бега, умеренной физической нагрузки; сезонный характер обострений; отягощенный семейный аллергологический анамнез; атопический дерматит в анамнезе ребенка; эозинофилия и повышение уровня общего IgE; позитивные результаты специфической диагностики [14, 24].

Для верификации диагноза бронхиальной астмы определен круг исследований, включающий общий анализ крови, уровень общего IgE, потовую пробу (определение хлоридов пота), уровень α_1 -антитрипсина, туберкулинодиагностику, определение IgM и IgG к возбудителям коклюша, паракоклюша, цитомегаловируса, хламидийной инфекции, микоплазме, гельминтозов, рентгенисследование органов грудной полости (в прямой, боковой проекциях, с применением контрастирования для исключения пороков развития трахеи и бронхов), бронхоскопию, фиброгастроуденоскопию, ультразвуковое исследование сердца и магистральных сосудов, при необходимости — магнитно-резонансную томографию органов грудной полости, консультации оториноларинголога, невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, инфекциониста [24, 30, 32, 34].

Ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей вызывает трудности у практических врачей и не превышает 9,5 %, что является крайне неудовлетворительным, поскольку приводит к недовыявлению астмы, позднему лечению и ранней инвалидизации [13].

Однако окончательно не выяснено, какие факторы регулируют переходы между острым воспалением, персистирующим заболеванием и ремоделированием дыхательных путей или длительное существование какого-либо из этих состояний. Понимание этих факторов могло бы стать очень важным вкладом в создание более эффективного лечения в будущем [34].

Таким образом, в настоящее время эволюция бронхиальной астмы широко исследуется, однако причины роста заболеваемости, инвалидности и смертности нуждаются в уточнении. Изучение причин, вызывающих развитие хронического воспаления при бронхиальной астме у детей, позволит улучшить диагностику заболевания, усовершенствовать терапию, снизить процессы ремоделирования дыхательных путей, что приведет к снижению инвалидизации и смертности пациентов.

Список литературы

1. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17-cells: new players in asthma pathogenesis // *Allergy*. — 2011. — V. 66. — P. 989-998.
2. *Curr Opin Allergy / Ruth H. Green, Chris E. Brightling, Peter Bradding // Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 7(1). — P. 43-50.
3. Dehzad N., Bopp T., Reuter S. et al. Regulatory T-cells more effectively suppress Th1-included airway inflammation compared with Th2 // *J. Immunol.* — 2011. — V. 186. — P. 238-244.
4. Drews A.C., Pizzichini M.M., Pizzichini E. et al. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children // *Allergy*. — 2009. — V. 64. — P. 1597-1601.
5. Gibson P.G. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications // *Clin. Respir. J.* — 2009. — V. 3. — P. 198-206.
6. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2011 // <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina2011ru.pdf>.
7. Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — V. 127. — P. 355-360.
8. Renz H. The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation // *Exp. Dermatol.* — 2009. — Vol. 4. — P. 173-178.
9. Wang F., He X.Y., Baines K.J. et al. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma // *Eur. Respir. J.* — 2011. — V. 57. — P. 643-648.
10. Wilson C.B. Epigenetic control of T-helper-cell differentiation / C.B. Wilson, E. Rowell, M. Sekimata // *Nat. Rev. Immunol.* — 2009. — V. 9. — P. 91-105.
11. Антупкин Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю.Г. Антупкин, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // *Здоров'я України: медична газета*. — 2008. — № 18/1. — С. 19-21.
12. Антупкин Ю.Г., Надточій Т.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) // *Перинаталогія і педіатрія*. — 2011. — № 1(45). — С. 19-23.

13. Беш Л.В. Вивчення ефективності застосування покровоного алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою / Л.В. Беш, В.О. Боднарчук // *Здоров'я ребенка*. — 2010. — № 3(24). — С. 8-13.
14. Беш Л.В. Нове в діагностиці та лікуванні бронхіальної астми в дітей: практичний підхід до прочитання найсучасних міжнародних узгоджувальних документів // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. — 2010. — № 3. — С. 49-52.
15. Бронхиальная астма: современные концепции диагностики и лечения: Научно-информационный материал. — Москва, 2011. — 127 с.
16. Геппе Н.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2008. — № 1. — С. 60-67.
17. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // *Педиатрия*. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 76-82.
18. Гладкий О. Новини з конгресу Європейського респіраторного товариства // *Здоров'я України*. — 2009. — № 18. — С. 10-11.
19. Гнатейко О.З. Деякі аспекти проблеми діагностики бронхіальної астми у дітей / О.З. Гнатейко, О.М. Садова // *Здоров'я ребенка*. — 2009. — № 5. — С. 118-122.
20. Зыков К.А. Роль фенотипов бронхиальной астмы в клинической практике // *Аллергология и иммунология*. — 2013. — № 1. — С. 5-7.
21. Кайдашев И.П. Т-клеточная регуляция при atopических заболеваниях // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. — 2011. — № 9-10. — С. 18-21.
22. Клименко В.А., Адарюкова Л.М., Плахотная О.Н., Карпушенко Ю.В., Пасичник Е.В., Ащеулов А.М. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути ее решения // *Астма та алергія*. — 2011. — № 4. — С. 50-57.
23. Козина О.В. Механизмы участия нитрозилирующего стресса в формировании клинического полиморфизма бронхиальной астмы: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Томск, 2010. — 36 с.
24. Костроміна В.П., Стриж В.О., Матвієнко Ю.О., Речкіна О.О., Ярошук Л.Б., Дорошенко А.С. Клініко-імуннологічні критерії диференціальної діагностики бронхіальної астми та бронхіту з бронхообструктивним синдромом у дітей // *Астма та алергія*. — 2012. — № 3. — С. 24-27.
25. Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Роль генетических факторов в развитии тяжелой atopической бронхиальной астмы у детей // *Здоров'я ребенка*. — 2012. — № 5(40). — С. 58-62.
26. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // *Российский аллергологический журнал*. — 2013. — № 1. — С. 15-24.
27. Литвинець Л.Я. Концепція динаміки змін показників імунного статусу у дітей з бронхіальною астмою залежно від ступеня контролюваності недуги // *Перинатология и педиатрия*. — 2011. — № 2(46). — С. 104-406.
28. Маркелова Т.Н. Особенности цитокинового профиля, фармакотерапии и показателей качества жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Самара, 2011. — 25 с.
29. Марусик У.І. Показники імунної системи та гіперсприйнятливості дихальних шляхів у школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму / У.І. Марусик // *Здоров'я ребенка*. — 2009. — № 5(20). — С. 65-68.
30. Недельская С.Н., Ярцева Д.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика // *Здоров'я ребенка*. — 2013. — № 2(45). — С. 26-32.
31. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: Руководство. — М.: Мед. лит., 2009. — 464 с.
32. Охотникова Е.Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Охотникова Е.Н. // *Актуальные вопросы педиатрии*. — 2009. — № 2(24). — С. 32-39.
33. Регада М.С. Клінічна алергологія / М.С. Регада. — Львів: Сполом, 2003. — 120 с.
34. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. — 2010. — № 5-6(34-35). — С. 56-63.
35. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А., Стахеева М.Н., Васильева М.В., Чердынцева Н.В. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях // *Сибирский онкологический журнал*. — 2010. — № 3(39). — С. 38-47.
36. Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы // *Медицинские новости*. — 2011. — № 5. — С. 18-19.
37. Собченко С., Поспелова С., Лешенкова Е. Изменение концепции ведения пациентов с бронхиальной астмой // *Врач*. — 2011. — № 3. — С. 2-4.
38. Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины // *Здоров'я України*. — 2009, грудень, тематичний номер. — С. 14-17.
39. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей // *Перинатология и педиатрия*. — 2011. — № 2(46). — С. 69-71.
40. Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми // *Здоров'я України*. — 2014. — № 1(28). — С. 52-54.
41. Халилов М.А., Чернов М.Ю. Характеристика и особенности формирования первичной инвалидности при бронхиальной астме // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2013. — № 1. — С. 1-7.
42. Чернуцкий В.Г., Одинец Ю.В., Морозова А.Д. Влияние альфа-адреноблокатора пирроксан на показатели бронхиальной проходимости у детей, больных бронхиальной астмой // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2010. — № 1. — С. 118-120.

Получено 25.04.14 ■

Чернишова О.Є.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Резюме. Описано сучасні уявлення про етіологію, патогенез, фенотипи бронхіальної астми в дітей.

Ключові слова: патогенез, бронхіальна астма, діти.

Chernyshova O.Ye.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

MODERN VIEWS ON THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Summary. The article deals with the modern conception of the etiology, pathogenesis, phenotypes of bronchial asthma in children.

Key words: pathogenesis, bronchial asthma, children.