



### Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии

Н.А. Геппе, Н.А. Селиверстова, В.С. Малышев,  
Н.Г. Машукова, Н.Г. Колосова

# Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии

Н.А. Геппе, Н.А. Селиверстова, В.С. Малышев\*, Н.Г. Машукова, Н.Г. Колосова

1 МГМУ имени И.М. Сеченова, \*Московский энергетический институт

Нарушение бронхиальной проходимости является одной из наиболее частых проблем в педиатрической практике. Причины разнообразны, но наиболее часто бронхиальная обструкция возникает при острых респираторных вирусных инфекциях. При этом необходимо учитывать факторы, предрасполагающие к возникновению нарушений бронхиальной проходимости.

Описано несколько фенотипов бронхиальной обструкции, возникающей у детей, имеющих как клиническое, так и прогностическое значение. Выделяют фенотип **транзиторной обструкции** (обструкция только в первые три года жизни), **персистирующей обструкции** (обструкция в течение первых 6 лет жизни) и **обструкции с поздним началом** (после 3 лет). Также у детей с обструкцией после 3 лет выделяют атопический и неатопический фенотип, сочетающийся с атопией и без атопии. Представляет интерес длительное наблюдение за детьми, в котором показано, что у детей с транзиторной обструкцией есть изменения легочной функции с рождения, еще до первого эпизода обструкции [1]. Дети с персистирующей обструкцией (высокий риск развития бронхиальной астмы) имеют нормальную функцию легких при рождении, но к 4–6 годам у них формируются обструктивные нарушения. Таким образом, один из существенных факторов, предрасполагающий к вирус-индуцированным симптомам в первые годы жизни – это уменьшение просвета дыхательных путей вследствие антенатальных проблем.

Обструктивные заболевания легких у недоношенных детей обычно связывают с комбинацией незрелости легких, оксигенотерапией и вентиляторной поддержкой. Особенно это касается детей с низкой массой при рождении и тяжелым неонатальным респираторным заболеванием. Однако недоношенные дети с изначальным отсутствием неонатального заболевания также имеют сниженную респираторную функцию при обследовании в более позднем возрасте. Предполагается, что у недоношенных детей может быть склонность к «обструктивному паттерну». Тестирование на втором году здоровых недоношенных показывает, что у этих детей не нормализуется функция легких в раннем возрасте, в период наибольшего роста легких. Механизм персистирующего снижения функции дыхательных путей детей, родившихся недоношенными, не детерминирован, и может быть результатом более мелкого размера дыхательных путей и снижения эластичности легочной ткани,

вторично к изменению альвеоляризации легочной паренхимы.

Респираторные вирусные инфекции в раннем возрасте могут быть значительно более важным фактором риска бронхиальной обструкции, чем атопия. Тяжелые случаи бронхолита в первые годы жизни нередко вызываются респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) в зимние месяцы и имеет типичный сезонный характер. Тяжелый бронхолит сочетается в 30–40% случаев с вероятностью астмы. Риновирус (РВ) – следующий по частоте вызывающий бронхолит. С клиникой бронхолита протекают и другие вирусы, такие как человеческий метапневмовирус, человеческий бокавирус, энтеровирус, аденовирус, вирус гриппа, человеческий коронавирус и вирус парагриппа.

Новые технологии определения респираторных вирусов показали, что вирусы (особенно риновирусы) сочетаются с большим процентом обструктивных нарушений. Риновирус, как и РСВ, у детей повышает риск развития астмы, когда протекает с умеренной или тяжелой инфекцией нижних дыхательных путей. РСВ вызывает более тяжелые заболевания, особенно при сочетании РСВ и человеческого бокавируса [2,3]. Бронхолит при РВ инфекции протекает в более легкой форме, чем при РСВ.

У новорожденных с риском атопии показано, что умеренные/тяжелые обструкции при РВ заболевании – более значимый фактор риска не только для развития повторных эпизодов обструкции к 3 годам, но также к развитию астмы к 6 годам [4,5]. Главным фактором риска рецидивирующей бронхиальной обструкции после острого бронхолита была РВ инфекция и положительная наследственность по астме. У детей с РВ инфекцией, которые получали оральную КС терапию, вероятность развития рецидивирующей обструкции, в последующем была существенно меньше [6]. Исследование баланса между Th1 и 2 типами иммунного ответа показало, что у детей с атопией периферические мононуклеарные клетки, инкубированные с РВ вирусом, продуцируют IL-10, тогда как у неатопических субъектов IFN- $\gamma$  и IL-12 [7]. Сниженная способность мононуклеарных клеток крови к продукции гамма-интерферона (INF- $\gamma$ ) и IL-12 уменьшает вирусный клиренс и может приводить к развитию обострения астмы путем поддержки Th2 типа воспаления и недостаточности 1 типа противовирусного иммунного ответа. На сегодняшний день обсуждаются два важных механизма: ведет ли рециди-

вирующая инфекция дыхательных путей к повреждению и таким образом к астме или дети предрасположены к астме, так как у них измененный уровень INF или другой цитокиновый ответ.

**За последние 20 лет увеличилось количество генетических вариаций, которые сочетаются с астмой.** Эти исследования показывают, что фенотип астмы тесно связан с атопией. Полиморфизм в генах относящихся к Th-2 ответу сочетается с ухудшением продукции специфических антител и цитокиновым ответом.

Для лучшего понимания постнатальных событий имеет важное значение информация об антенатальном периоде развития. Ветвление дыхательных путей происходит в первой половине беременности, и поэтому особенности течения антенатального периода могут влиять на калибр дыхательных путей. Наиболее хорошо изучен ген ADAM33, который важен для антенатального развития легких и особенно в морфогенезе разветвления и калибра дыхательных путей в 3- и 5-летнем возрасте [8,9].

Курение матери оказывает прямое действие на калибр дыхательных путей, развивающихся у плода, что сказывается на легких (особенно в уменьшении развития альвеол) [10]. Таким образом, **важны взаимодействия генетической составляющей и окружающих факторов.** Атопия у матери также сочетается с ухудшением легочной функции у новорожденных, хотя точный механизм пока не известен. У детей от матерей с преэклампсией и гипертензией, а также с диабетом повышен риск транзиторной ранней обструкции, персистирующей обструкции и более поздней обструкции [11]. Назначение антибиотиков во время родов сочетается как с ранней транзиторной обструкцией, так и с персистирующей обструкцией [11].

Курение матери ведет к снижению IL-4 и INF- $\gamma$  в пуповинной крови и повышает пролиферацию мононуклеарных клеток в пуповинной крови на домашнюю пыль. Другие исследования клеток пуповинной крови показывают, что курение матери сочетается с увеличением IL-13 и уменьшением INF- $\gamma$  mRNA-ответа после стимуляции, а также продукцией TNF- $\alpha$ . Эпидемиологические исследования показывают, что **материнское курение и атопия сочетаются с последующим бронхиолитом у детей первого года жизни.** Фетальная иммунология показывает, что в пуповинной крови IL-12 и sCD30 ниже у детей, у которых развивается бронхиолит, что, возможно, обусловлено предшествующей бронхиолиту бронхиальной обструкцией. Таким образом, курение матери оказывает большое влияние на иммунный ответ у новорожденных, как и на анатомические особенности.

PCB бронхиолит сочетается с увеличением экспрессии цитокинов Th2 паттерна или, что также возможно, снижением Th1, что делает привлекательной гипотезу, что PCB вызывает астму. Бронхиальная гиперреактивность после бронхиолита сохраняется длительно и может объяснить предрасположенность к бронхиальной обструкции в более позднем возрасте. С другой стороны, специфические PCB IgE, найденные у детей с бронхиолитом, показывает, что результатом ранней PCB инфекции у отдельных пациентов может быть Th2 иммун-

ный ответ, таким образом предрасполагая к развитию у этих детей бронхиальной астмы [12,13].

Генетические исследования показывают, что полиморфизм, например, IL-8, IL-10, и TLR генов сочетается с тяжестью PCB инфекции. Предполагается, что не сама PCB ведет к астме у ребенка, не имеющего отклонений. Возможное влияние PCB бронхиолита на развитие астмы обусловлено предшествующими генетическими факторами и антенатальными воздействиями. Это позволяет рассматривать бронхиолит, как маркер данных проблем, а не причину последующих нарушений, и при соединении вирусных инфекций у таких детей будет протекать с большим числом проблем и более тяжелыми появлениями обструкции дыхательных путей, которые требуют быстрого и адекватного терапевтического вмешательства.

С другой стороны, есть точка зрения, что ранняя экспозиция вирусных инфекций может защищать против возникновения астмы в более позднем возрасте. Начало посещения ребенком организованного учреждения в раннем возрасте сочетается с более частой обструкцией, но реже формированием астмы к 6 годам. Хорошо известно, что большинство обострений астмы сочетаются с вирусными инфекциями. В раннем возрасте диагноз астмы представляет большие трудности в связи с вариабельностью и неспецифичностью клинических проявлений, а также трудностями функциональной диагностики. У детей дошкольного возраста и школьников отмечается взаимодействие между экспозицией аллергенов, сенсибилизацией к аллергенам и вирусными инфекциями.

**Неатопический фенотип бронхиальной обструкции создает наибольшие трудности для диагностики и понимания.** Известно, что тяжелая аденовирусная инфекция может вести к длительной бронхиальной обструкции у ранее здорового ребенка. Респираторные вирусы, включая риновирус, РСВ, метапневмовирус, грипп, влияют на респираторный эпителий нижних дыхательных путей и провоцируют местную иммунологическую реакцию, как и протективный противовирусный ответ с продукцией интерферонов, хемотаксисом и активацией NK-клеток. Эпителий дыхательных путей является ключевым компонентом в респираторных нарушениях. Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности и возникновение обструктивных проявлений у детей. Бронхиальный эпителий может продуцировать и отвечать на сигналы иммунных клеток, которые вовлечены в инициацию и созревание врожденного и адаптивного иммунного ответа, включая воспалительный ответ к патогенам, Th2 ответ, структурные изменения дыхательных путей и ангиогенез.

С учетом разнообразия клинических симптомов и их выраженности при **лечении** детей с острыми респираторными заболеваниями используются препараты, воздействующие на различные компоненты патологи-

ческого процесса. При наличии бронхиальной обструкции независимо от причин возникновения основными симптоматическими препаратами для лечения являются  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, которые могут назначаться в ингаляционной форме или внутрь. К современным тенденциям относится применение **комбинированных препаратов** разнонаправленного, но взаимодополняющего действия. У детей раннего возраста при тяжелой и среднетяжелой обструкции показана эффективность ингаляционного применения комбинации бронхолитика и муколитика [14]. Возможно добавление к этой комбинации ингаляционного глюкокортикоидоидо. Сходный принцип использован при нетяжелых проявлениях бронхиальной обструкции во время ОРВИ, при появлении кашля. Для эффективного отхождения мокроты и улучшения бронхиальной проходимости при острых респираторных вирусных инфекциях положительный эффект может быть достигнут при сочетанном назначении муколитиков и бронхолитиков.

**Аскорил экспекторант** является комбинированным препаратом, в состав которого входят сальбутамол, бромгексин гидрохлорид, гвайфенезин, рацементол. Компоненты препарата оказывают бронхолитическое и отхаркивающее действие. Сальбутамол – селективный  $\beta_2$ -агонист короткого действия с выраженным быстрым бронхолитическим действием. Он также влияет на мукоцилиарный клиренс (стимулирует секрецию слизи и активность реснитчатого эпителия) [15]. Сальбутамол традиционно используется для ингаляционной терапии, имеется ограниченное количество этого препарата для энтерального применения. Бромгексин гидрохлорид с его активным метаболитом амброксолом обладает выраженным муколитическим и отхаркивающим действием посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты. Он также стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов, продуцирующих сурфактант. Гвайфенезин стимулирует секрецию жидкой части бронхиальной слизи, уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты [16]. Ментол (рацементол) оказывает мягкое спазмолитическое действие, обладает слабыми антисептическими свойствами. По нашим данным, **применение Аскорила экспекторанта у детей в возрасте от 2 до 10 лет с легким или среднетяжелым течением ОРЗ, оказывает выраженное положительное влияние на течение заболевания у детей** по оценке врачей, а также по результатам анкетирования родителей. Острые респираторные заболевания у детей протекали с кашлем вследствие вовлечения в воспалительный процесс различных отделов респираторного тракта (ларингит, фарингит, трахеит, бронхит). У детей до 6 лет Аскорил экспекторант назначали по 5 мл (1 чайная ложка) 3 раза в сутки, детям от 6 до 10 лет – по 5–10 мл (1–2 чайные ложки) 3 раза в сутки. Результаты улучшаются при раннем начале лечения (с первых суток от начала заболевания). Продолжительность лечения составила 7–10 дней в зависимости от динамики состояния пациентов. Клинические симптомы (симптомы ОРЗ, затруд-

нения при откашливании мокроты, выраженность одышки) оценивались в баллах (0 – не выражены, 1 – слабо выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – сильно выражены).

У детей старше 6 лет оценивались функция внешнего дыхания по данным спирографии (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, минимальную объемную скорость на уровне 25%, 50%, 75% ЖЕЛ). У всех детей, в том числе раннего возраста, для исследования функции внешнего дыхания проводилась бронхофонография [17]. Метод бронхофонографии позволяет зафиксировать звуковые характеристики паттерна дыхания в частотном диапазоне от 200 Гц до 12 600 Гц. Мы анализировали акустический компонент работы дыхания (АКРД), который вычисляется, как площадь под кривыми (4 блока по 25 кривых) в определенном частотном диапазоне в единицу времени и выражается в мкдж. Изменения в диапазонах, превышающих 1200 Гц, отражают наличие бронхиальной обструкции.

В течение всего периода наблюдения проводился мониторинг нежелательных эффектов, связанных с использованием препарата, измерялись также частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое давление до приема препарата, через 20 и 60 минут после приема в первый день лечения и на 7–10-й день терапии, у детей 2–5 лет одновременно оценивались показатели ЭКГ.

Из клинических проявлений наиболее выражен был кашель. Клинические признаки бронхиальной обструкции характеризовались кратковременными эпизодами одышки, приступами малопродуктивного кашля, небольшим количеством хрипов в легких у 15% детей. По данным функциональных исследований отклонения на спирограмме отмечались из общего числа обследованных у 57% детей в виде легких и умеренных проявлений бронхиальной обструкции. Наиболее информативные данные получены по данным бронхофонографии, которая проводилась у всех детей. Отклонения в высокочастотной части спектра (более 5000 Гц) отмечены у 62% детей, что свидетельствовало о нарушении бронхиальной проходимости, при отсутствии клинических симптомов. По сравнению с детьми с бронхиальной астмой [14] эти изменения при респираторных вирусных инфекциях были существенно меньше, но превышали возрастную норму в несколько раз.

У детей, получавших комбинированный препарат (сальбутамол + муколитики), по сравнению с контрольной группой детей, получавших только муколитик (бромгексин), наблюдалась более быстрая положительная динамика. Ко 2–3-му дню лечения кашель становился влажным, наблюдалось облегчение отхождения мокроты, к 6–7-му дню терапии у большинства детей симптомы исчезли ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения выздоровление у большинства детей отмечалось к 9–10-му дню терапии. У детей, получавших Аскорил экспекторант, исчезновение симптомов кашля отмечалось на 3–4 дня раньше, чем у больных в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Важным является факт исчезновения симптомов ночного кашля на 1–2 дня быстрее (к 5–6-му дню лечения, в группе сравнения – к 8–10-му дню ( $p < 0,05$ ), чем симптомов дневного кашля (к 6–7-му дню наблюдения, в

группе сравнения – к 9–10–му дню ( $p < 0,05$ ). Снижение выраженности симптомов кашля сопровождалось улучшением сна, увеличением активности детей, улучшением их эмоционального состояния. Суммарная балльная оценка клинических симптомов на фоне лечения показала более быстрый эффект Аскорила экспекторанта по сравнению с группой сравнения.

Положительная динамика клинических симптомов сопровождалась достоверным улучшением показателей бронхофонографии и спирографии, свидетельствующих о нормализации бронхиальной проходимости. Бронхофонография, проведенная у детей через 20–30 минут после приема комбинированного препарата, показала улучшение бронхиальной проходимости. Это связано с наличием в препарате бронхолитика короткого действия, с взаимодополняющим действием с муколитиком (амброксол), а также седативным и противовоспалительным действием других компонентов. Переносимость комбинированного препарата была хорошей. У 1 ребенка наблюдалась аллергическая реакция на препарат в виде сыпи. У остальных детей побочных эффектов и нежелательных реакций не отмечено. 4 % детей, получавших комбинированный препарат, и 10% детей, получавших только муколитик ( $p < 0,05$ ), в связи с недостаточной эффективностью лечения была добавлена антибактериальная терапия.

Таким образом, назначение Аскорила экспекторанта у детей снижает длительность респираторных вирусных заболеваний, уменьшает проявления бронхиальной обструкции, способствует более быстрому клиническому выздоровлению.

#### Литература

1. Martiner F. D. *What have we learned from Tucson Children's Respiratory Study*. *Paediatr. Respir. Rev* 2002, v3, №3, 193–197.
2. Papadopoulos NG, Gougiotis D, Javadyan A, et al. *Does respiratory syncytial virus subtype influence the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants?* *Respir Med* 2004; 98: 879–882.
3. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. *Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants*. *Arch Dis Child* 2010; 95: 35–41.
4. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667–672.
5. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpa R, Reijonen TM, et al. *Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma?* *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 66–71.
6. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, et al. *Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 570–575.
7. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, et al. *A defective type 1 response to rhinovirus in an asthma*. *Thorax* 2002; 57: 328–332.
8. Haitchi HM, Powell RM, Shaw TJ, et al. *ADAM33 expression in human lungs and asthmatic airways*. *Am Rev Respir Dis* 2005; 171: 958–65
9. Simpson A, Maniatis M, Jury F, et al. *Polymorphisms in a disintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) predict impaired early lung function*. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2005, 172: 55–60
10. Elliot J, Carroll N, Bosco M, McCrohan M, Robinson P. *Increased airway responsiveness, and decreased alveolar attachment! points following in utero smoke exposure in the guinea pig*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163: 140–4.
11. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, et al. *Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007, 175: 16–21.
12. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. *Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy*. *Eur Respir J* 2002; 20: 376–382.
13. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, et al. *Respiratory syncytial virus and wheeze*. *Lancet* 1999; 354: 1997–1998.
14. Гелпе Н.А., Старостина Л.С., Малышев В.С., Бераи Т.Т. *Возможности комбинированной бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой*. 2010, том 8, № 1–2, 27–31.
15. Baker J.G. *The selectivity of beta-adrenoceptor agonists at human beta1-, beta2- and beta3-adrenoceptors*. *Br. J. Pharmacol.* 2010 Jul;160(5):1048–61.
16. Dicipinigitis P.V., Gayle Y.E. *Sensitivity Effect of Guaifenesin on Cough Reflex*. *Chest* 2003; 124: 2178–2181.
17. Гелпе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Утюшева М.Г., Старостина Л.С., Озерская И.В. *Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста*. *Пульмонология* 2008; 3: 38–41.