

Д.Ю. Овсянников, Т.Ю. Илларионова, Л.В. Пушко, Л.Г. Кузьменко

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

## Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций?

### Contacts:

Ovsyannikov Dmitry Yuryevich, PhD, Head of Chair of Pediatrics, Federal State Budget Educational Institution of High Professional Education "People's Friendship University of Russia"

**Address:** 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6, **Tel.:** (499) 154-44-59, **e-mail:** mdovsyannikov@yahoo.com

**Article received:** 16.01.2013, **Accepted for publication:** 01.02.2013

В обзоре данных литературы и собственных клинических наблюдений представлена оригинальная концепция дифференциальной диагностики состояний, объединяемых практическими врачами в понятие «часто болеющие дети». Группа диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» определена как гетерогенная на основании сведений о высокой (20–40%) частоте atopических (аллергический ринит, бронхиальная астма) заболеваний и вариабельной частоты первичных иммунодефицитов. Предложены простые дифференциально-диагностические признаки и схема сбора анамнеза у часто болеющих детей, позволяющие своевременно установить диагноз аллергического заболевания, первичного иммунодефицита. Дана характеристика рецидивирующих респираторных инфекций. Детально описаны онтогенетические и конституциональные предпосылки и механизмы развития рецидивирующих респираторных инфекций в детском возрасте. Лечебные и профилактические вмешательства обоснованы с учетом группы часто болеющих детей и гетерогенности причин рецидивирующих респираторных инфекций.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, рецидивирующие респираторные инфекции, бронхиальная астма, первичные иммунодефициты.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 74–86)

### ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самой частой инфекционной патологией у взрослых и детей: с ними связано 30–50% потерь рабочего времени у взрослых и 60–80% пропусков занятий у школьников [1, 2]. Одна из основных причин высокой респираторной заболеваемости в детском возрасте — многообразие и специфичность респираторных патогенов, воздействующих на незрелые формирующиеся системы организма. Общее число вирусов и их серотипов, вызывающих ОРИ, достигает 300, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. Распространенность отдельных нозологических форм в структуре ОРИ зависит от сезона, эпидемической обстановки и восприимчивости к определенным вирусам в разные периоды детства. Помимо вирусов, возбудителями инфекций

респираторного тракта также являются бактериальные возбудители инфекций: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что большинство детей переносят в течение года от 3 до 5 эпизодов ОРИ, причем заболеваемость выше у детей в возрасте до 10 лет (дети этого возраста болеют ОРИ в 2–2,5 чаще, чем старшие дети). Пик заболеваемости приходится на 2–6-й годы жизни. Это связано со значительным увеличением числа контактов с окружением в этом возрасте; посещением дошкольных учреждений; нормальным онтогенезом иммунной системы, который состоит в переключении иммунного ответа с преобладанием Т-хелперов 2-го типа (Т<sub>H2</sub>), свойственного плоду и новорожденному, на иммунный ответ

D.Yu. Ovsyannikov, T.Yu. Illarionova, L.V. Pushko, L.G. Kuz'menko

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

## Frequently ill children: what else besides infections?

An original concept of differential diagnostics of various conditions, referred by practitioners as «frequently ill children», is shown in this article, which represents a literature review and the authors' own data. The followed-up «frequently ill children» are referred as heterogeneous group of patients according to the high rate (20–40%) of atopic diseases (allergic rhinitis, bronchial asthma) and variable frequency of primary immunodeficiency. The authors offered simple criteria for differential diagnostics and a scheme of history collection of frequently ill children, which contribute to timely diagnostics of allergic disorder or immunodeficiency. The article contains description of recurrent respiratory tract infections. The ontogenetic and constitutional prerequisites and mechanisms of development of recurrent respiratory infections in children are given in detail. Treatment and prophylactic measures are explained according to the group of frequently ill children and heterogeneity of recurrent respiratory infections causes.

**Key words:** frequently ill children, recurrent respiratory infections, bronchial asthma, primary immunodeficiency.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 74–86)

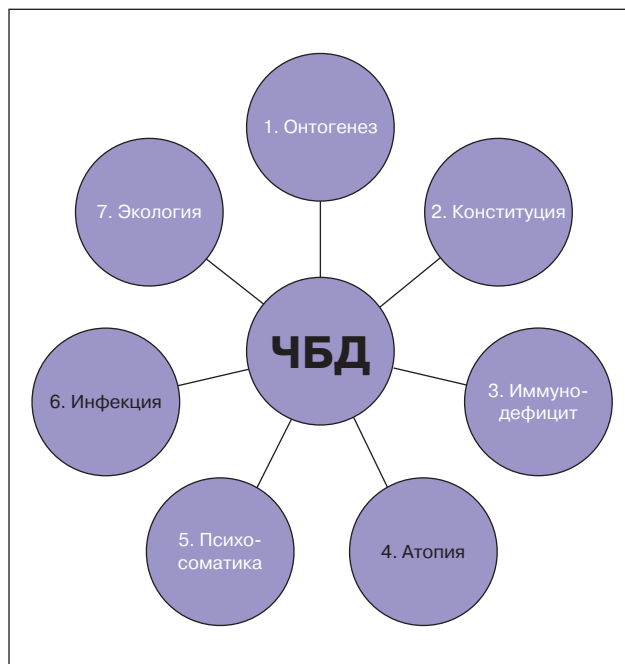
с преобладанием Т хелперов 1-го типа (Th<sub>1</sub>), типичный для взрослых; созреванием лимфоидной ткани [3].

В ряде стран мира нормальной принято считать частоту ОРИ у детей до 8 эпизодов в год [4]. Однако в Российской Федерации выделена особая группа диспансерного наблюдения детей — часто болеющие дети (ЧБД). Критерием отнесения детей к данной группе является частота эпизодов ОРИ в год: 4 и более — у детей в возрасте до 1 года, 6 и более — у детей в возрасте 1–3 лет, 5 и более — у детей в возрасте 4–5 лет, 4 и более — у детей старше 5 лет [5]. От 50 до 75% всех случаев ОРИ у детей приходится на группу ЧБД [2, 3]. Большая часть группы ЧБД относится к детям с лимфатико-гипопластической конституцией. У ЧБД определяют разнообразные «иммунные поломки», в ряде случаев достигающие степени иммунодефицита, и нозологически самостоятельные атопические заболевания. Кроме того, рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) у ЧБД могут быть результатом внешних (экологических) неблагоприятных воздействий либо отражать нарушения детско-родительских отношений. Таким образом, анализ вероятных патогенетических и иммунных механизмов повышенной респираторной заболеваемости позволяет рассматривать группу ЧБД как гетерогенную (рис. 1). Выделение отдельных клинико-патогенетических вариантов течения заболеваний может способствовать оптимизации ведения таких пациентов благодаря более точной диагностике разнообразных нозологических форм, скрывающихся под маской «ЧБД».

### ОНТОГЕНЕЗ

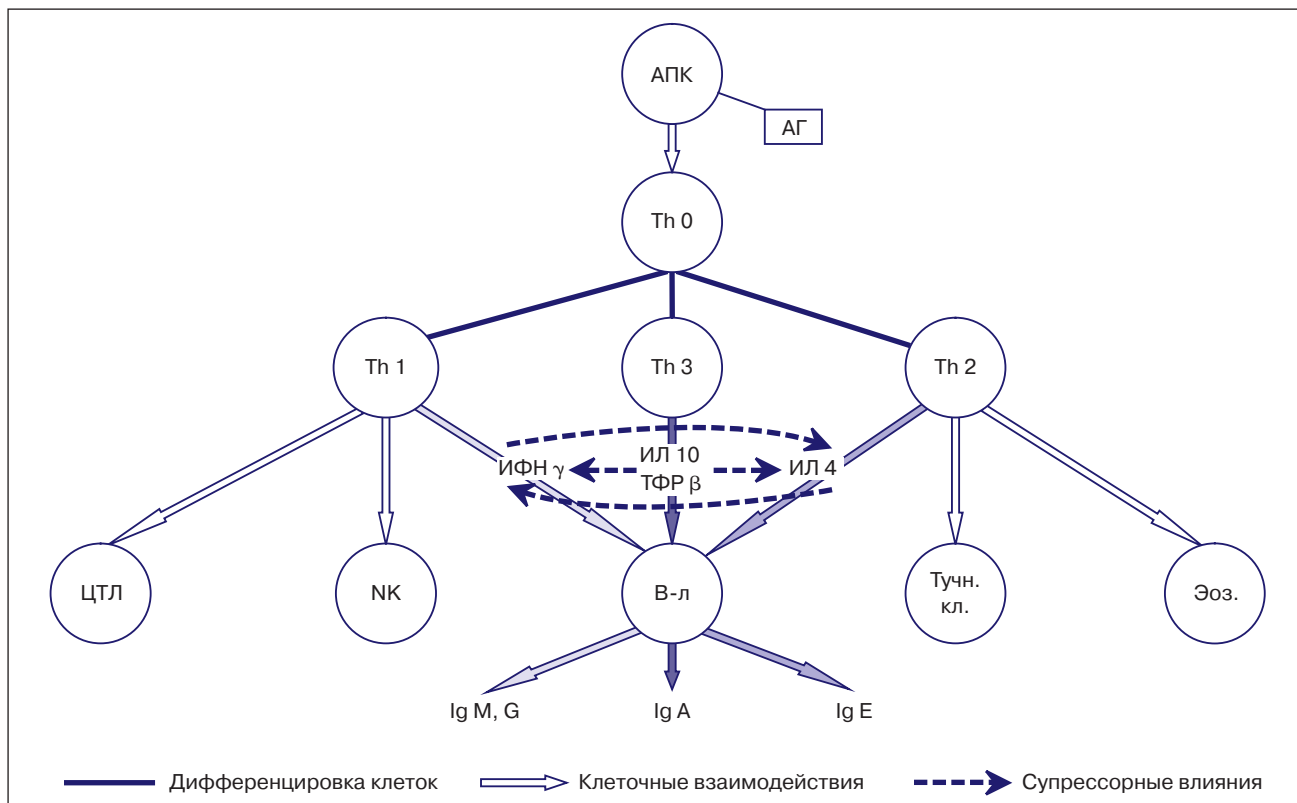
При формировании иммунного ответа важным этапом является дифференцировка Т лимфоцитов-хелперов

Рис. 1. Гетерогенность группы «часто болеющие дети»



в Th<sub>1</sub>- или Th<sub>2</sub>-субпопуляции [6]. Дихотомию дифференцировки CD4+ лимфоцитов в процессе иммунного ответа с образованием либо Th<sub>1</sub>, либо Th<sub>2</sub> называют иммунным отклонением (девиацией). Субпопуляции Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> различаются типом секретируемых цитокинов, обладающих антагонистическим действием (рис. 2).

Рис. 2. Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>/Th<sub>3</sub>-парадигма



Примечание. АПК — антигенпрезентирующая клетка; АГ — антиген; Th — Т хелперы; ЦТЛ — цитотоксические лимфоциты; В-л. — В лимфоциты; NK — NK клетки; Тучн. кл. — тучные клетки; Эоз. — эозинофилы; ТФР β — трансформирующий фактор роста β; Ig — иммуноглобулины.

Соотношение  $Th_1$  и  $Th_2$  в разные возрастные периоды имеет определенные различия. Если у здоровых взрослых отмечается относительное преобладание  $Th_1$ , и отношение  $Th_2/Th_1$  в периферической крови составляет 3/4, то в пуповинной крови это отношение равно 10–100/1. Для плода характерна  $Th_2$ -поляризация, которая обеспечивает физиологическое течение беременности, предотвращает риск отслойки плаценты и развития иммуногенных конфликтов с участием цитотоксических (CD8+) лимфоцитов и естественных киллеров (NK клеток). Чтобы уменьшить вероятность отторжения эмбриона и плода во время внутриутробного развития, провоспалительные цитокины интерферон  $\gamma$  (ИФН  $\gamma$ ) и интерлейкин 2 (ИЛ 2) вырабатываются в меньшей концентрации, и преобладают цитокины  $Th_2$  — ИЛ 4 и 5. Это  $Th_2$ -доминирование сохраняется у новорожденного. Переход от  $Th_2$  к  $Th_1$ -типу иммунного ответа в норме происходит в первые годы жизни.

Максимальная частота ОРВИ у детей отмечается именно в возрасте от 6 мес до 6 лет, когда происходит смена преобладающего с рождения  $Th_2$ -типа иммунного ответа на  $Th_1$ -тип, обеспечивающий противоинфекционную защиту и устойчивость к вирусным инфекциям. В процессе иммунного ответа на вирусы происходит девиация  $Th$  в сторону  $Th_1$  с выработкой ИФН  $\gamma$  и ИЛ 2. Их высокая концентрация способствует подавлению активности  $Th_2$  клеток. Это совпадает с периодом наибольшей заболеваемости ОРВИ. Впоследствии, в период сформировавшегося иммунного ответа по  $Th_1$ -пути, дети перестают болеть или болеют реже. Школьники болеют ОРВИ от 2 до 5 раз в год, а среди подростков этот показатель не превышает 2–4 эпизодов на протяжении года [4]. Таким образом, частые ОРВИ в детстве — естественная необходимость, физиологическая особенность нормального развития организма человека.

Вместе с тем на протяжении первых лет жизни происходит переключение дифференцировки с  $Th_2$  на  $Th_1$ , в течение этого времени ребенок предрасположен к развитию атопии, отмечается феномен «открытого окна» для внешней сенсibilизации и манифестации атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма). В последнее время накоплено достаточно данных о возможном протективном действии различных инфекций (респираторных, кишечных, гельминтозов), перенесенных в грудном и раннем детском возрасте, на развитие атопических заболеваний. Это объясняется конкурентным воздействием микробных антигенов на  $Th_1$ , которые вырабатывают ИФН  $\gamma$ , переключающий потенциально атопичный  $Th_2$ -ответ, свойственный детям, на  $Th_1$ -ответ взрослых. Таким образом, инфекции, перенесенные детьми в возрасте до 10 мес — 3 лет жизни, по разным данным, являются эффективным профилактическим мероприятием по отношению к аллергическим заболеваниям. Указанная концепция получила название «гигиенической», т.к. основанием для ее положений послужили ретроспективные и проспективные наблюдения за детьми, проживающими в разных гигиенических условиях. Так, частота аллергии была ниже в семьях с меньшим достатком и наличием младших братьев и сестер [7, 8]. В 1989 г. английский врач D.P. Strachan опубликовал наблюдения за 17 тыс. пациентов. Было установлено, что чем реже ребенок имеет контакт с инфекционными факторами, тем выше риск развития аллергических

болезней [9]. Гигиеническая теория нашла экспериментальное подтверждение в последующие годы. К примеру, исследовательской группой ALEX (Allergies and Endotoxin) из Швейцарии, Мюнхена и Зальцбурга было показано, что дети, родившиеся и выросшие на фермах, где родители занимались сельским хозяйством, в 3 раза реже имели состояние сенсibilизации к пыльцевым аллергенам и клинические проявления поллиноза, чем дети, не имевшие опыта сельской жизни [10]. Таким образом, онтогенетические особенности иммунной системы у детей первых лет жизни являются основой более легкого возникновения атопических заболеваний в данной возрастной группе. Высказывается предположение, что многие гены, принимающие участие в синтезе иммуноглобулина E (IgE) и ремоделировании дыхательных путей, могут быть «законсервированными» фетальными генами, которые не были подавлены в раннем младенческом периоде [11]. Респираторные инфекции, являющиеся обычными в раннем детском возрасте, «защищают» от атопических заболеваний.

### АТОПИЯ

Клинические признаки ОРВИ весьма сходны с симптоматикой респираторных аллергических заболеваний — аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА). В этом случае аллергическая этиология бронхиальной обструкции или назальных симптомов, как правило, подтверждается ретроспективно. Так, в группе ЧБД, в т.ч. среди переносивших рецидивирующий бронхит, при углубленном обследовании 8,1 и 40% составили дети с недиагностированной БА среди 2431 и 90 обследованных пациентов, соответственно [12, 13], а у 80% детей с БА в анамнезе имели место частые респираторные заболевания (до 5–10 раз в год) [14].

В педиатрической практике наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика между повторными эпизодами обструктивного бронхита и БА, поскольку у 30–85% детей приступы БА провоцируют респираторные инфекции, которые являются у них важнейшими триггерами обострений БА. Кроме того, тяжелый бронхиолит, фенотипически не отличимый от тяжелого приступа БА, служит фактором риска развития БА у детей. В группу повышенного риска попадают 14% детей, у которых регистрировались свистящие хрипы в раннем возрасте. К группе риска БА, по данным классического Тусонского исследования, относятся дети младшего возраста с частыми повторными эпизодами свистящего дыхания. Положительный прогностический индекс астмы имеют дети до 3 лет с частыми эпизодами хрипов и 1 большим (наличие БА или атопического дерматита/экземы у родителей) или 2 малыми критериями (эозинофилия 4% и выше, наличие хрипов вне связи с вирусной инфекцией дыхательных путей, аллергический ринит). Предсказательная ценность положительного результата для 6-летних детей по БА составила 48%. В свою очередь, у детей с отрицательным прогностическим индексом предсказательная ценность отрицательного результата по БА — 92% [15].

Инфекции респираторного тракта могут провоцировать обострения БА, а больные БА более подвержены респираторным инфекциям, чем здоровые. По образному выражению A. Milne (1927): «Вот вопрос: что же раньше бывает — одышка, а насморк за ней, или все-

таки насморк вначале» [16]. В настоящее время детально изучены разнообразные иммунологические и неспецифические механизмы вирус-индуцированной БА. Первые включают в себя выработку специфических IgE, развитие гиперчувствительности замедленного типа. Синтез IgE может быть обусловлен как особенностями макроорганизма, так и биологическими свойствами возбудителя. Обострение БА на фоне вирусных инфекций связывают с повышенной выработкой ИЛ 4 и 5 вследствие аномальной Th<sub>2</sub>-поляризации лимфоцитов, характерной для этих больных, в то время как здоровые люди отвечают на вирусную инфекцию активацией Th<sub>1</sub> клеток и выработкой ИФН  $\gamma$ . Высокие титры специфических IgE-антител при респираторно-синцитиальной (РС) инфекции объясняют уникальными биологическими свойствами РС-вируса, G-гликопротеин которого обладает способностью стимулировать выделение Th<sub>2</sub> лимфоцитами ИЛ 4 и 5 за счет слабой интерферогенной активности [17]. Вирусы, действуя через неспецифические механизмы, и у лиц без предрасположенности к аллергии, ранее здоровых, создают в респираторном тракте все необходимые условия для формирования гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития БА. Это становится возможным в условиях повреждения эпителия дыхательных путей, ухудшения мукоцилиарного клиренса и реологии мокроты, активной выработки медиаторов воспаления, в частности ИЛ 1, 2, 6, 8, 11, лейкотриенов и интенсификации свободнорадикального окисления липидов в бронхиальной стенке с развитием воспалительного отека и анатомического сужения дыхательных путей, дисфункции местной нервной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов (дисбаланс парасимпатической иннервации за счет сенситизации ирритантных рецепторов и утраты M<sub>2</sub>-мускариновых рецепторов, снижение  $\beta$ -адренергической иннервации, активация нехолин-неадренергической нервной регуляции). Через нервные пути включаются бронхоконстрикторные рефлексы, и усиливается выделение слизи и серозного экскрета. Одновременно прямым путем и через нейромедиаторы активируются тучные и другие клетки слизистой оболочки, поэтому и при неатопических вариантах астмы отмечают определенную эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки. Нарушение клиренса содержимого бронхов и повышение проницаемости поврежденного эпителия создает возможность дополнительного их инфицирования бактериями и усиления проникновения через слизистую оболочку бронхов ингалированных аллергенов и токсических веществ [17–20]. Таким образом, инфекция и аллергия у больных БА взаимно потенцируют друг друга.

В различных возрастных группах существуют различия в спектре основных ОРВИ, приводящих к обострениям БА (табл. 1).

Отмечена сезонная взаимосвязь между частотой госпитализаций по поводу БА и увеличением числа эпизодов ОРВИ. Интересно, что в школьном возрасте в отличие от младенцев наиболее часто обострения БА вызывает не РС-вирус, а риновирус. Так, в исследовании, проведенном в муниципальных медицинских учреждениях Великобритании и включавшем 108 детей в возрасте 9–11 лет, продолжительностью 13 нед, при обострении БА обнаруживали следующие вирусы: риновирус/энтеровирус — в 147 случаях, коронавирус — в 38, вирус гриппа — в 21, вирус парагриппа — в 21, РС-вирус — в 12 случаях [22].

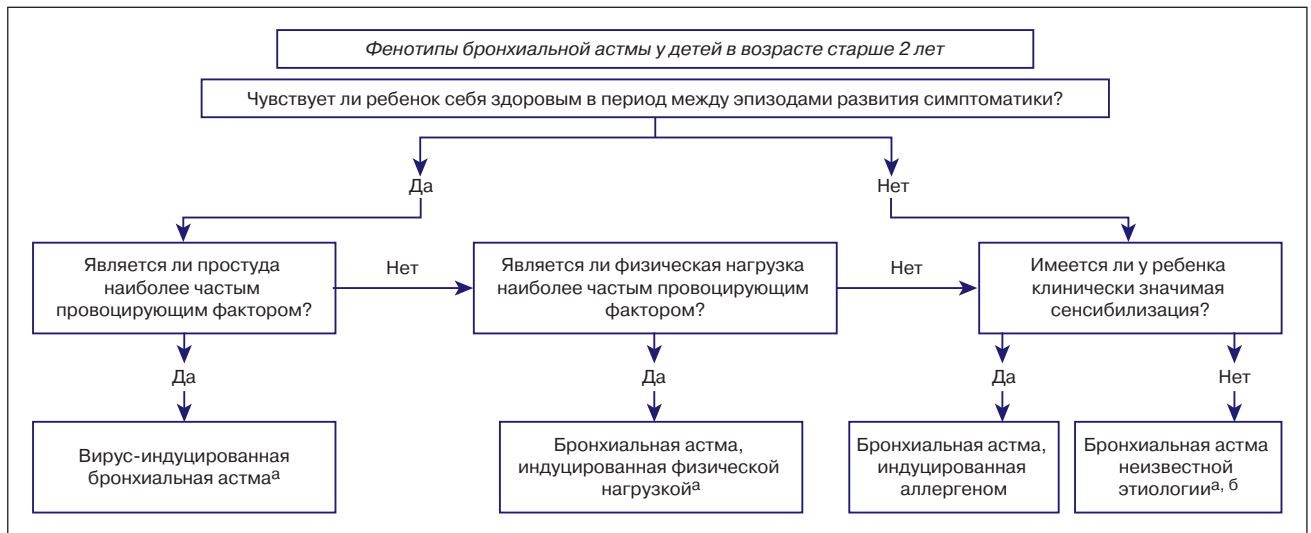
Вирус-индуцированную БА наряду с астмой, индуцированной аллергенами, физической нагрузкой и неизвестной этиологии, у детей выделяют в отдельный фенотип [23]. Распознавание фенотипов БА может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии заболевания (рис. 3). Обязательный вопрос, который должен быть задан при обследовании пациента: чувствует ли ребенок себя здоровым в период между эпизодами заболевания? Если ответ на этот вопрос утвердительный, в первую очередь следует рассмотреть возможность наличия вирус-индуцированной БА и БА, вызванной физической нагрузкой. Для любого из этих фенотипов допустимо наличие у ребенка атопических состояний, что должно быть объективно доказано. Если ребенок не чувствует себя здоровым в периоды между развитием клинической симптоматики и не соответствует критериям двух вышеуказанных фенотипов, возможно наличие у него состояния сенситизации (при БА, индуцированной аллергеном, или БА неизвестной этиологии). В последнем случае вероятен широкий спектр этиологических факторов, включая экспозицию неизвестным аллергеном или раздражающим веществом. Таким образом, стойкость проявлений БА у детей в течение года — ключевой дифференциальный признак фенотипа заболевания. Рекомендуется выполнение скарификационных тестов или определение специфических IgE *in vitro*. Выявление сенситизации является подтверждением фенотипа аллерген-индуцированной БА. Отсутствие специфического аллергического триггера может указывать на фенотип неаллергической БА. Однако вероятность наличия данного фенотипа необходимо рассматривать с осторожностью, поскольку невозможность идентифицировать аллергический триггерный феномен может являться лишь свидетельством того, что он просто не был обнаружен.

Склонность к рецидивирующим респираторным инфекциям затяжного характера, устойчивым к стандартным методам терапии часто позволяет заподозрить наличие аллергии. Огромное значение в диагностике аллергических болезней имеет сбор анамнеза. Следует определить длительность сохранения симптомов, связь их начала или прекращения с временем года, сменой

**Таблица 1.** Респираторные вирусы, приводящие к обострениям бронхиальной астмы, в зависимости от возраста (в порядке убывания значимости) [по 21]

Возраст	Дошкольный (0–4 лет)	Школьный (5–16 лет)	Взрослые (старше 16 лет)
Респираторный вирус	Респираторно-синцитиальный вирус Вирусы парагриппа 1–3 типов Вирусы гриппа Риновирус Коронавирус	Риновирус Вирусы гриппа Вирусы парагриппа 1–3 типов Респираторно-синцитиальный вирус	Вирусы гриппа Риновирус Респираторно-синцитиальный вирус

Рис. 3. Идентификация фенотипов бронхиальной астмы



Примечание. <sup>а</sup> — у ребенка могут также отмечаться атопические состояния; <sup>б</sup> — сюда могут относиться различные этиологические факторы, включая экспозицию неизвестных аллергенов или раздражающих веществ. (По Bacharier L.B. et al. *Allergy*. 2008; 63 (1): 5–34).

места жительства или жилища, появлением в доме домашнего животного, возможным затоплением квартиры (плесневые грибы), провоцирующими факторами, такими как действующие сезонно или круглогодично аллергены, неспецифические раздражители (сигаретный дым, холодный воздух, химические пары, резкие запахи).

Бронхиальная астма и/или аллергический ринит (АР) вероятны у детей с кожными аллергическими проявлениями (атопический дерматит) на первом году жизни, развитием первого эпизода бронхиальной обструкции в возрасте старше 1 года, высоким уровнем специфических IgE-антител или положительными результатами кожных аллергопроб, эозинофилией периферической крови, а также у детей, имеющих родителей (чаще мать) и в меньшей степени других родственников с атопическими заболеваниями, перенесших 3 и более эпизода бронхиальной обструкции, в особенности без подъема температуры тела и после контакта с неинфекционными триггерами. Важна оценка факта элиминации аллергена (улучшение состояния после прекращения контакта с причинно значимым аллергеном, например при смене места пребывания, помещения, при госпитализации). Для диагностики БА, согласно рекомендациям GINA (2009), также необходимо оценивать частоту эпизодов свистящего дыхания (например, более 1 раза в мес), наличие кашля или свистящего дыхания, вызванного физической нагрузкой; кашля, особенно ночного, вне вирусных инфекций; отсутствие сезонной вариации в возникновении свистящего дыхания; симптомы, персистирующие после 3-летнего возраста и/или появляющиеся или ухудшающиеся в присутствии/на фоне воздушных аллергенов (клещи домашней пыли, домашние животные, тараканы, грибы), физической нагрузки, пыльцы, сильных эмоций, табачного дыма. До полного выздоровления от ОРИ ребенка с БА проходит более 10 сут. У больных БА эффективны  $\beta_2$ -агонисты: отмечается положительная динамика клинических симптомов бронхиальной обструкции после ингаляции [24]. При повторных эпизодах обструктивного бронхита в отличие

от БА, что также возможно, семейный анамнез не отягощен по аллергическим заболеваниям, нет внелегочных проявлений атопии, регистрируется нормальный уровень специфических IgE, обструкция не имеет приступообразного характера и не связана с воздействием неинфекционных экзогенных аллергенов.

Своевременная диагностика АР у больных БА, и БА у больных АР крайне важна, т.к. эти заболевания тесно связаны между собой, могут отягощать течение друг друга и обуславливают особенности выбора терапии. В согласительном документе ARIA (2008) отмечено, что около 80% астматиков имеют АР, и у 10–40% больных АР имеется БА [25]. У пациентов, страдающих АР, в 3 раза больше шансов заболеть БА по сравнению со здоровыми индивидуумами, и, как правило, ринит предшествует формированию астмы (у 32–49% пациентов). Для диагностики АР важно установить наличие симптомов в момент обращения к врачу, включая зуд, чихание, ринорею, степень заложенности носа, боль в области придаточных пазух носа. Характерными и специфичными для АР у детей являются симптомы-эквиваленты зуда: «аллергический салют» (утирание носа движением руки вверх и кнаружи), гримасы, появление поперечной складки на спинке носа. В табл. 2 представлены критерии для дифференциальной диагностики инфекционной и аллергической этиологии респираторных симптомов.

Среди перечисленных признаков особого внимания заслуживает повышение температуры тела. Лихорадка с явлениями ОРИ может как предшествовать приступу БА, обострению АР, так и развиваться вслед за ними. Это связано со взаимным действием вирусов и аллергенов на слизистую оболочку респираторного тракта в виде повышения проницаемости стенки и развития воспаления. Вместе с тем лихорадка во время приступов БА наблюдается сравнительно редко. Так, из 202 обследованных в стационаре детей она была зафиксирована у 18,8%, в основном у детей младше 5 лет (13,3%), при этом тяжесть БА находилась в обратной зависимости от степени выраженности лихорадки: у детей с тяжелым

**Таблица 2.** Рецидивирующие респираторные симптомы: инфекция или аллергия?

Признак	Атопия	Инфекция
Наследственность по атопическим заболеваниям	Да	Нет
Сопутствующий атопический дерматит	Да	Нет
Рецидивирующее течение	Да	Нет
Эффект элиминации аллергенов	Да	Нет
Лихорадка	Нет?	Да?
Эозинофилия периферической крови/мокроты/назального секрета	Да	Нет
Эффективность антибиотиков	Нет	Да
Эффективность антигистаминных препаратов	Да	Нет

течением приступного периода заболевания лихорадка обычно отсутствовала, в то время как при легком течении она наблюдалась часто [26]. Среди причин отсутствия лихорадки у большинства детей с обострением БА обсуждаются тахипноэ во время приступа, усиливающее теплоотдачу за счет испарения; непиrogenность цитокинов, участвующих в патогенезе БА (ИЛ 4 и 5); повышение содержания кортизола в крови, который является противовоспалительным фактором [26, 27].

В Международных рекомендациях по БА у детей рабочей группы из 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) выделяют 4 варианта рецидивирующего свистящего дыхания у детей [23].

- Транзиторные приступы свистящего дыхания. Могут наблюдаться у детей первых 2–3 лет жизни, но после 3 лет не повторяются.
- Неатопическая бронхиальная обструкция. Обычно возникает на фоне вирусной инфекции и имеет тенденцию к уменьшению степени выраженности в старшем возрасте.
- Персистирующая БА. Обструкция сочетается со следующими факторами:
  - клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным уровнем общего IgE в крови (в этой связи необходимо отметить, что эксперты GINA не считают повышение общего IgE маркером атопии в связи с высокой вариабельностью данного показателя [24] — прим. авт.);
  - специфической IgE-опосредованной сенсibilизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем;
  - сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях;
  - наличием БА у родителей.
- Тяжелая интермиттирующая обструкция. Редкие острые приступы, сочетающиеся с минимальной заболеваемостью в периоды между респираторными заболеваниями и характерными проявлениями атопии (экзема, аллергическая сенсibilизация, эозинофилия периферической крови). Частота рецидивирования приступов свистящего дыхания наиболее высока у детей первого года жизни. По данным продолжи-

тельного популяционного проспективного исследования, по крайней мере один эпизод обструкции возникает в этом возрасте у 50% всех детей. У детей с рецидивирующими эпизодами обструкции повышен риск развития персистирующей БА в подростковом возрасте, а при наличии атопии выше вероятность сохранения обструкции.

Таким образом, с учетом представленных данных основной задачей диагностического алгоритма у пациентов, относящихся к группе ЧБД, представляется максимально раннее выявление детей с аллергическими заболеваниями и выделение их из группы часто болеющих. Необходимо помнить, что установление диагноза БА — всегда в интересах ребенка. Это связано с тем, что позволяет рассматривать респираторные симптомы (эпизоды бронхиальной обструкции, кашель) не в качестве проявлений РПИ, а как хроническое аллергическое заболевание легких, каким является БА, что обеспечивает преимущество ведения и наблюдения больных, позволяя назначить базисную терапию БА и достигнуть контроля болезни. Под контролем БА понимают устранение проявлений заболевания на фоне текущей базисной противовоспалительной терапии.

Для базисной терапии БА у детей используют такие же классы препаратов, как и у взрослых. Кроме того, помимо недостаточной доказательной базы эффективности, в особенности в дошкольном возрасте [24], имеют ряд недостатков, которые могут повлиять на выполнение врачебных рекомендаций пациентами, в т.ч. необходимость частого введения (2–4 раза в сут) и неприятный вкус, о котором сообщали до 20% больных. Между тем известно, что такие факторы, как сложность введения лекарственных препаратов и частота дозирования, связаны с низкой приверженностью пациентов к терапии. Низкая комплаентность в этих случаях — одна из причин неэффективности препарата, эффективного в идеальных условиях клинического исследования, в реальной клинической практике. Именно поэтому новые действенные, хорошо переносимые и простые в применении лекарственные средства могут улучшить выполнение рекомендаций врача у детей с БА. К таким препаратам прежде всего относится антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст натрия (Сингуляр, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

Согласно рекомендациям GINA (2009), антилейкотриеновые препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды в низких дозах относятся к препаратам первой линии в группе контролирующих течение заболевания

[24]. У значительной части пациентов детского возраста антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются предпочтительными. Причинами этого служат их высокая эффективность при наиболее частых фенотипах БА у детей (вирус-индуцированная БА и БА, вызванная физической нагрузкой), высокая комплаентность, а также распространенная как среди родителей пациентов, так и среди врачей стероидофобия. Препараты указанной группы рекомендованы при свистящих хрипах, вызванных вирусами, обеспечивают защиту от бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой, в течение нескольких часов после приема. Патогенетическим обоснованием включения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в программу базисной терапии БА является значимость лейкотриенов для развития основных механизмов бронхиальной обструкции при этом заболевании, а также недостаточная эффективность глюкокортикоидов в подавлении синтеза лейкотриенов. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с БА ответ на разные виды препаратов может варьировать. К предикторам ответа на антагонисты лейкотриеновых рецепторов относятся возраст младше 10 лет, высокие уровни лейкотриенов в моче [28].

Эффективность монтелукаста натрия доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых участвовали дети, начиная с раннего возраста. В 12-недельном плацебоконтролируемом исследовании с участием 689 детей в возрасте 2–5 лет с персистирующей БА монтелукаст в дозе 4 мг обеспечил достоверное клинически значимое улучшение параметров контроля астмы в виде снижения индекса дневных и ночных симптомов, снижения потребности в пероральных глюкокортикоидах для лечения обострений, увеличения доли дней без симптомов астмы; также прием препарата снижал число эозинофилов в периферической крови. Назначение препарата после 12 нед «заслепленной» терапии в течение 36 нед (контролируемая открытая фаза для оценки переносимости при длительном приеме) показало его хорошую переносимость. Не было отмечено клинически значимых различий между монтелукастом и стандартной терапией по частоте развития нежелательных явлений [29]. В исследовании PREVIA, включавшем 522 ребенка в возрасте 2–5 лет, в течение 12 мес лечения монтелукаст, принимаемый в дозе 4 мг 1 раз в сут, по сравнению с плацебо статистически значимо снижал частоту обострений (32%;  $p \leq 0,001$ ), связанных с ОРИ. Рассчитанная частота обострений составила 1,6 эпизодов в год в группе монтелукаста по сравнению с 2,34 — в группе плацебо. На фоне терапии монтелукастом на протяжении иссле-

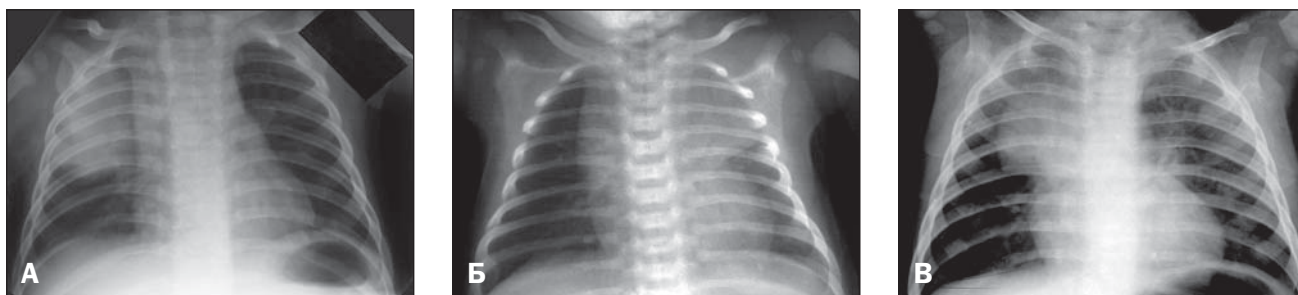
дования снижалась частота использования глюкокортикоидов. В целом в группе монтелукаста пациенты получили на 32% меньше гормонов, чем в группе плацебо (1,19 и 1,74 курсов в год, соответственно;  $p = 0,024$ ), при этом использование ингаляционных глюкокортикоидов в группе монтелукаста было на 40% ниже, чем в группе плацебо (0,66 и 1,10 курсов в год, соответственно;  $p = 0,027$ ) [30]. Дополнительным преимуществом антагонистов лейкотриеновых рецепторов является их использование у пациентов с АР, поскольку существование системной связи между АР и БА обуславливает рациональность применения единой терапии этих заболеваний. Среди терапевтических вмешательств при наличии у пациента одновременно АР и астмы антагонисты лейкотриеновых рецепторов удовлетворяют этому требованию. Аллергический ринит также является показанием для назначения Сингуляра.

### КОНСТИТУЦИЯ

Существенный вклад в развитие частых респираторных и атопических заболеваний вносят конституциональные факторы. Для каждого конституционального типа характерны фенотипические особенности и предрасположенность к определенному ряду заболеваний. Конституция предопределяет индивидуальные особенности функционирования систем организма и реагирования на внешние и внутренние стимулы. Среди ЧБД можно выделить группу детей, обладающих сходными фенотипическими и физиологическими параметрами, которые вместе принято называть лимфатико-гипопластической аномалией конституции, или диатезом [31]. Важным маркером типа конституции является наличие стойко увеличенной вилочковой железы в момент обследования или в анамнезе. Подтверждение увеличения тимуса возможно по данным ультразвукового и рентгенологического исследования (рис. 4).

В настоящее время принято считать, что тимомегалия обусловлена гипофункцией увеличенного правильно сформированного тимуса и развивается под влиянием врожденной или приобретенной дисфункции нейроэндокринной системы. Врожденное поражение центральной нервной системы приводит к нарушению продукции аденогипофизом тропных гормонов. В случае снижения продукции аденокортикотропного гормона и сохранения продукции соматотропного гормона развивается вторичная недостаточность надпочечников и вызванная ей тимомегалия. При этом увеличение тимуса происходит за счет незрелых кортизол-чувствительных лимфоцитов, локализирующихся в корковом веществе вилочковой

**Рис. 4.** Рентгенограммы органов грудной клетки с тимомегалией. Определяется расширение верхнего средостения за счет суммации с тенью увеличенной вилочковой железы различной степени (А–В).



железы, апоптоз которых в условиях дефицита глюкокортикоидов снижен [32–35]. Помимо нарушения содержания адренокортикотропного и соматотропного гормона у детей с тимомегалией отмечается дефицит кортизола,  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующего гормона, паратгормона, нарушается взаимосвязь тиреотропного гормона с гормонами щитовидной железы. Эндокринные нарушения и дефицит тимических гормонов обуславливают возникновение своеобразных иммунных нарушений, преимущественно клеточного звена иммунитета. При углубленном обследовании у детей этой группы был установлен низкий уровень сывороточной тимической активности, отражающий продукцию гормонально активных пептидов эпителием тимуса. Иммунная недостаточность у детей с тимомегалией характеризуется избыточной пролиферацией, но задержкой созревания Т лимфоцитов; по-видимому, гиперпродукцией ими интерлейкинов и повышенной чувствительностью к интерлейкинам лимфоцитов и макрофагов; задержкой миграции Т лимфоцитов из крови и лимфоидных органов при стрессе из-за низкой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; в условиях антигенной стимуляции — чрезмерной пролиферацией В лимфоцитов с развитием генерализованной гиперплазии лимфоидной ткани; дисиммуноглобулинемией с относительным дефицитом IgA и преобладанием IgM и IgE. Кроме того, при инфекционных заболеваниях у данного контингента детей в связи с недостаточной реакцией на стресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы задерживается акцидентальная инволюция тимуса. В условиях дефицита тимических гормонов, нарушения функционирования Т лимфоцитов и дисиммуноглобулинемии закономерно отмечается и дисфункция системы мононуклеарных фагоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов [32, 33, 36, 37]. Таким образом, снижение уровня функциональной активности вилочковой железы ведет к частым повторным респираторным инфекциям (прежде всего вирусным), контролируемым Т-звеном иммунной системы. Дети раннего возраста с тимомегалией относятся к группе часто болеющих: от 60 до 90% из них болеют ОРИ 4 и более раз в год. Особенности респираторных инфекций у детей с тимомегалией являются склонность к затяжному и рецидивирующему течению, высокая частота развития нейротоксикоза и генерализации процесса, присоединение бактериальных осложнений [32, 33, 38]. Важно, что РРИ у детей с тимомегалией возникают после контакта с больными ОРИ. Кроме того, в анамнезе у них часто (12,2%) регистрируют БА [32]. Частота тимомегалии у детей с БА составляет 11% [14].

Дети с лимфатико-гипопластическим типом конституции имеют характерные внешние признаки, известные по описанию М.С. Маслова (1951): «Кожа этих детей отличается поразительной бледностью, нежна, волосы обильные на голове и скудные на туловище, подкожная жировая клетчатка развита достаточно хорошо, но по консистенции она дряблая; мускулатура развита слабо, вялая; общий тонус и тургор тканей понижен... Эти дети обычно вялы, мало оживлены, апатичны. В них гораздо меньше той жизнерадостности, которая свойственна детям дошкольного возраста; они замедленно реагируют на окружающее...» [39]. Постоянным признаком является также генерализованная гиперплазия лимфоидной ткани — миндалины, аденоиды, лимфоузлы, возникающая при инфекционных заболеваниях, вакци-

нации и сохраняющаяся длительно после выздоровления [31]. Клиницистам хорошо известно, что дети именно с таким фенотипом относятся как к ЧБД, так и к детям, у которых часто развивается БА.

Склонность к РРИ — не единственная особенность детей с лимфатико-гипопластическим типом конституции. У детей с тимомегалией чаще выявляют аномалии развития сердца и аорты, предрасположенность к атерогенному сдвигу липидного обмена, дисбаланс обмена веществ. Эти дети быстро утомляются, плохо переносят интенсивные и длительные физические нагрузки, неадекватно реагируют на стрессовые ситуации с возможностью развития острой надпочечниковой недостаточности [32, 33, 38].

Таким образом, своевременное выделение детей с лимфатико-гипопластической конституцией из когорты часто болеющих необходимо для адекватного последующего наблюдения с учетом всех особенностей их физиологии. Это представляется особенно актуальным в связи с возможностью эффективной иммунокоррекции тимической недостаточности у детей с тимомегалией иммуномодуляторами из группы пептидов тимуса и тимомиметиков, включающей их синтетические аналоги. К данной группе иммуномодуляторов помимо биологических препаратов (Тактивин, Тималин, и др.) относят и синтетические лекарственные средства (Имунофан, Тимоген и др.) [40]. Основой для объединения данных препаратов явилась не только общность происхождения и механизмов действия, но и показаний к применению. Общие иммунотропные эффекты препаратов данной группы включают в себя восстановление миграции пре-Т клеток в тимус; повышение исходно сниженной функции Т и CD8+ лимфоцитов; усиление выработки Th<sub>1</sub>-цитокинов и сдвиг дифференцировки Т лимфоцитов в сторону Th<sub>1</sub>; стимуляцию фагоцитарной активности нейтрофилов, секреторной функции моноцитов/макрофагов, бактерицидной активности макрофагов и нейтрофилов, гемопозза [41, 42]. Многолетний опыт применения Тактивина в иммунореабилитации больных с синдромом стойко увеличенной вилочковой железы с иммунодефицитом (тимомегалией) показал, что его введение таким детям позволило контролировать состояние субпопуляций Т лимфоцитов, предупредило частые и затяжные вирусно-бактериальные заболевания [32, 43, 44]. Существенным преимуществом препарата по сравнению с более популярными в настоящее время иммуномодуляторами является не столько стимулирующее, сколько восстанавливающее, заместительное действие. Важно понимать, что каждая перенесенная инфекция, в особенности тяжелая, снижает функциональные резервы иммунной системы, способна включать механизм акцидентальной инволюции тимуса, в результате чего продукция пептидов тимуса снижается. Восстановить сывороточную тимическую активность позволяет применение данного лекарственного средства [32, 33, 44].

### ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Как известно, ЧБД — не нозологическая форма, не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющими стойких органических нарушений. Другими словами, восприимчивость к респираторным инфекциям



не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями как системы лимфоцитарного и врожденного иммунитета, так и анатомических барьеров [3]. Действительно, наличие первичного иммунодефицита (ПИД), генетически детерминированного состояния, при котором функция определенного звена иммунной системы выпадает полностью, — основание для исключения ребенка из группы ЧБД, тем более, что ПИД характеризуются настолько тяжелыми проявлениями (табл. 3), что данные пациенты не входят в группу ЧБД, а, как правило, находятся на стационарном лечении.

При тяжелых формах ПИД дети начинают болеть уже на первом году жизни. Гнойно-воспалительные заболевания носят затяжной характер, устойчивы к стандартным схемам терапии. Для детей с ПИД помимо бронхолегочных заболеваний также характерны поражения кожи, подкожной клетчатки, желудочно-кишечного тракта, суставов и поствакцинальные осложнения после иммунизации живыми вакцинами. В целом эти дети значительно отличаются от группы часто болеющих по уровню общей и респираторной заболеваемости, характеру и течению болезни. Для ПИД характерно хроническое или рецидивирующее течение, склонность к прогрессированию, множественные поражения различных органов и тканей, восприимчивость к малопатогенным и нескольким возбудителям одновременно, отсутствие выраженного эффекта от лечения [46, 47]. При лабораторном обследовании у детей с ПИД выявляют четкие изменения иммунологических параметров, характерные для определенной нозологической формы иммунодефицита, однако окончательно подтверждает диагноз определенная мутация в тех случаях, когда локализация и вариант нарушения гена четко установлены. Таким образом, для ПИД в настоящее время определены четкие диагностические критерии, позволяющие поставить предположительный, вероятный или достоверный диагноз [47]. Результаты

собственных исследований свидетельствуют о чрезвычайной редкости (не более 1,8% среди всех умерших детей, по данным аутопсии за 10-летний период в многопрофильной 1000-коечной детской больнице) данных генетических синдромов, сопровождающихся тяжелыми необычными инфекциями, лимфопенией и высоким уровнем смертности [48].

При исследовании иммунного статуса у ЧБД определяются разнообразные отклонения, которые носят функциональный характер: низкая способность лейкоцитов к продукции интерферонов; нарушение завершенности и резервных возможностей фагоцитоза; гипоиммуноглобулинемия A и G; снижение содержания секреторного IgA; снижение хелперной активности T лимфоцитов, CD3+, CD4+ лимфоцитов; нарушение выработки специфических антител; преобладание Th<sub>2</sub> лимфоцитов [49]. Однако в ряде случаев эти изменения, в особенности при отсутствии очевидных клинических признаков повышенной восприимчивости к инфекциям, являются артефактами или обусловлены использованием необоснованно заниженных возрастных норм [46]. Не исключено также, что данные функциональные изменения являются результатом вторичного вирус-индуцированного иммунодефицита у детей с частыми вирусными инфекциями. Сведения о частоте вероятных ПИД у ЧБД, диагностированных на основании иммунологических параметров, существенно разнятся, и очевидно зависят как от числа включенных пациентов, так и от используемых методик и критериев (табл. 4).

Как видно из табл. 4, наиболее часто у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями регистрируют «малые» формы гуморальных иммунодефицитов (транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA, дефицит специфического антителообразования, дефицит подклассов IgG<sub>1-4</sub>). Эти состояния характеризуются вариабельной клинической манифе-

**Таблица 3.** Первичные иммунодефициты: 12 настояживающих признаков у детей [45]

1.	Положительные данные о наследственном анамнезе по первичным иммунодефицитам
2.	8 или более гнойных отитов в течение года
3.	2 или более тяжелых синусита в течение года
4.	2 или более пневмонии в течение года
5.	Антибактериальная терапия, проводимая на протяжении более 2 мес, без эффекта
6.	Осложнения при проведении вакцинации ослабленными живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит)
7.	Нарушение пищеварения в грудном возрасте с/без хронических поносов
8.	Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или органов
9.	2 или более висцеральные инфекции (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис)
10.	Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек в течение первого года жизни
11.	Хроническая реакция «трансплатат против хозяина» (например, неясные эритемы у детей грудного возраста)
12.	Рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичными микобактериями (не только однократные шейные лимфадениты)

Необходимо наличие 2 и более признаков!

**Таблица 4.** Частота вероятных первичных иммунодефицитов у часто болеющих детей

Число детей	Частота первичных иммунодефицитов	Наиболее часто встречающиеся первичные иммунодефициты	Источник
7000	1,43%	Селективный дефицит IgA, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия	[46]
90	50%	Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA, дефицит специфических антител, дефицит подклассов IgG <sub>1-4</sub>	[13]
55	89%	Парциальный иммунодефицит	[50]

**Таблица 5.** 10 вопросов в беседе с родителями часто болеющих детей

1. Возраст ребенка?
2. Посещает ли ребенок детский сад? Если да, то с какого возраста?
3. Не испытывает ли ребенок стресса в семье?
4. Не курят ли дома?
5. Нет ли в окружении ребенка аллергенов?
6. Имеется ли у ребенка пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит?
7. Не отягощена ли наследственность по аллергическим заболеваниям?
8. Рецидивирующие респираторные инфекции протекают в виде ринофарингитов, или имеют место тяжелые бактериальные инфекции?
9. Отмечались ли у ребенка обструктивный бронхит/бронхиты?
10. Респираторные инфекции протекают с повышением температуры тела или с нормальной, субфебрильной (< 38°C) температурой?

стацией, не приводят к жизнеугрожающим инфекциям. Транзиторную младенческую гипогаммаглобулинемию часто расценивают как крайний вариант нормы, пограничное состояние или проявление «позднего иммунологического старта». Другими словами, некоторые дети ее «перерастают». Полагают также, что умеренная недостаточность отдельных подклассов IgG наблюдается очень часто, но значение этого трудно оценить, поскольку результатам соответствующих определений не всегда можно доверять.

По наблюдениям Н.В. Зиновьевой и соавт. (2005), обследовавших 90 ЧБД, иммунодефициты чаще диагностируют у больных, переносящих ОРИ с частотой более 8 раз в год (70%) и болеющих рецидивирующими смешанными вирусно-бактериальными и бактериальными инфекциями (74%) по сравнению с детьми, болеющими ОРИ менее 8 раз в год (29%) [13]. Вероятно, дети именно с таким осложненным течением РРИ, а не с банальными простудами и ринофарингитами, могут нуждаться в иммунологическом обследовании (табл. 5). Вместе с тем представляется справедливым заключение М.Н. Ярцева и соавт. (2006), что иммунная недостаточность имеет косвенное отношение к проблеме ЧБД, которые более нуждаются в аллергологическом, чем иммунологическом обследовании, поскольку частота встречаемости АР/БА у ЧБД составляет 20–40%. Показанием для иммунологического обследования ЧБД может быть только подозрение на ПИД, при котором иммунокоррекция и вакцинация неэффективны (неэффективность вакцинации в виде отсутствия выработки антител после иммунизации — один из критериев ПИД), а не попытка индивидуализированного, прицельного выбора иммуномодуляторов [46].

Для иммунореабилитации ЧБД используют большое число различных иммуномодуляторов, при этом наибольшую доказательную базу имеет рибосомальная иммунокоррекция с помощью препарата Рибомунил. В его состав входят рибосомы и фрагменты клеточной стенки *Klebsiella pneumoniae*, что обеспечивает минимальную реактогенность препарата при его высокой эффективности. Средство является сильным индуктором интерфероногенеза и стимулятором активности НК клеток; оно активирует адгезивные, хемотаксические и миграционные свойства полиморфноядерных лейкоцитов и фагоцитарную активность тканевых макрофагов, а также увеличивает в секретах слизистых оболочек концентрацию sIgA, способствует переключению иммунного ответа с Th<sub>2</sub>- на Th<sub>1</sub>-тип. Последнее может служить патогенетическим обоснованием включения препарата в комплекс профилактических мероприятий у ЧБД, учитывая и невоз-

можность другого пути переключения иммунного ответа с Th<sub>2</sub> на Th<sub>1</sub> за исключением перенесения инфекций. Прием данного иммунобиологического препарата наряду с вакцинацией или использованием препаратов пептидов тимуса, на наш взгляд, в определенной степени может быть альтернативой данному процессу. Дополнительным подтверждением этого служат результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований его эффективности [51].

#### **ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕСПИРАТОРНЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ**

Объяснение склонности к РРИ не ограничивается указанными выше механизмами. В формировании контингента ЧБД определенная роль отводится экологическому состоянию окружающей среды и воздействию неблагоприятных внешних факторов на состояние здоровья детей, прежде всего загрязненного атмосферного воздуха. При неблагоприятных метеоусловиях повышенная респираторная заболеваемость детей (увеличение частоты бронхитов, ларингитов) наблюдается даже после кратковременных промышленных выбросов. Число ЧБД, частота рецидивирующих и повторных обструктивных бронхитов — чувствительный индикатор экологического неблагополучия в зонах промышленного загрязнения воздуха, причем чаще всего страдают дошкольники. Распространенность этих видов патологии в школьном возрасте снижается, но у значительного числа детей школьного возраста скоростные показатели функции внешнего дыхания остаются сниженными — на 10–20% в зависимости от срока проживания в загрязненной зоне [52]. Снижение неспецифических факторов защиты слизистых оболочек респираторного тракта, повышение их проницаемости, нарушение механизмов самоочищения бронхов под действием загрязняющих веществ заметно снижают устойчивость организма к различным респираторным вирусам, которые в т.ч. являются важнейшими триггерами БА у детей.

Особое место среди потенциально опасных веществ занимает сигаретный дым. Пассивное курение, широко распространенное в России и не менее опасное, чем активное, в 2–3 раза повышает как респираторную заболеваемость в целом, так и процент детей с пневмониями, рецидивирующими бронхитами и БА [24, 53, 54]. Табачный дым оказывает паралитическое действие на реснитчатый эпителий бронхов, угнетает синтез сурфактанта и ингибиторов протеаз, вызывает избыточную секрецию слизи, усиливая повреждение легких при ОРИ. Кроме того, табачный дым обладает аллергенными свойствами.

Дети страдают от пассивного курения даже в тех случаях, когда взрослые курят на балконе квартиры, в туалете, под кухонной вытяжкой или в форточку, открытое окно. К сожалению, факт пассивного курения в семьях ЧБД и детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями легких зачастую недооценивается. Обследовав свыше 2000 детей, проживающих в 1820 семьях, С. М. Гавалов (1990) пришел к выводу, что в семьях, где есть курящие, у детей, особенно в раннем возрасте, наблюдаются частые острые пневмонии и ОРИ. Частота заболеваний дыхательных путей находилась в прямой зависимости от числа курящих членов семьи, а число ЧБД — в обратной зависимости от возраста. Так, в возрасте до 3 лет ЧБД составляли 73,7%, от 3 до 5 лет — 75%, от 5 до 7 лет — 51%, старше 7 лет — 48% [54].

Восприимчивость ребенка к респираторным инфекциям также зависит от эмоционального состояния, уровня самооценки. Социальное окружение и микроклимат в семье оказывают влияние на психику и здоровье ребенка. Характер отношений в семье (в первую очередь с родителями) является фактором, который определяет риск возникновения тревожности, мнительности, депрессивных настроений. Негативное влияние на психику ребенка, особенно дошкольного возраста, оказывает такая модель отношений, как эмоциональное неприятие родителем ребенка, жесткий контроль над ним и его ограничение, требование соответствия стандартам. Авторитарное отношение, высокий уровень негативных ожиданий провоцируют переживания, ведут к развитию частых стрессов у детей. Состояние стресса и депрессии, в свою очередь, создает нейроэндокринный дисбаланс и угнетение реакций адаптации [55]. При частых повторных респираторных инфекциях у ЧБД развивается синдром послевирусной астении, ведущие симптомы которого — усталость, разбитость, слабость, недомогание, эмоциональные расстройства. Состояние астении и анергии после перенесенного заболевания способствует снижению устойчивости организма ребенка к неблагоприятным факторам и легкому повторному инфицированию.

Психологическое обследование ЧБД позволило установить преобладание отрицательных эмоций у 65% детей, острое переживание своей болезни — у 80%. 33% детей приписывали наличие собственных переживаний другим людям, что наблюдалось лишь у 13% здоровых сверстников. У ЧБД также отмечен повышенный уровень тревожности и достоверное преобладание одиночной игры: в группе ЧБД 20% были исключены из детских коллективов, а у 14% уровень развития игровых навыков оказался ниже возрастных нормативов [56]. Интересно, что аналогичные особенности в отношении преобладания одиночных игр ранее были установлены у детей с лимфатико-гипопластической конституцией и тимомегалией [32, 39].

При характеристике семьи и типов родительского отношения к ЧБД установлены факторы, способные препятствовать нормальному формированию детской психики. К ним относят привязывающе-подавляющий характер родительской позиции, стиль воспитания с преобладанием потворствующей гиперпротекции, с недостаточностью требований, запретов, формированием и поддержанием у детей синдрома «вторичной выгоды». Установлена корреляция между сниженным содержа-

нием  $\text{IgA}$  у детей с высоким уровнем заболеваемости острой патологией органов дыхания, авторитарным типом воспитания ( $r = -0,5$ ) и симбиотическим отношением к ребенку ( $r = 0,55$ ). Родителям ЧБД рекомендуются демократические приемы воспитания для установления сотрудничества с детьми [55].

Причины РРИ многочисленны и у каждого конкретного ребенка индивидуальны. К частым респираторным инфекциям могут приводить и недостаточное питание, и железодефицитная анемия, и хронические соматические и ЛОР-заболевания. Наконец, возрастные физиологические особенности иммунитета у детей, в особенности первых лет жизни, определяют существенное повышение их чувствительности как к инфекционным факторам среды, так и к экспозиции аллергенов. По мнению Ю. Е. Вельтицева (1996), дети вплоть до 4-летнего возраста биологически не готовы к постоянному пребыванию в коллективе. Это определяет многие требования к уходу за детьми и профилактике их заболеваний. Сюда включается в т.ч. целесообразность индивидуального или минигруппового воспитания [57]. Неслучайно появление интереса и развитие проблемы ЧБД тесно связано с широкой социализацией маленьких детей в дошкольных учреждениях бывшего Советского Союза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перечисленное выше разнообразие причин формирования феномена ЧБД определяет включение демографических, конституциональных, медицинских, экологических, психологических факторов, социальных условий жизни семьи (число детей, необходимость посещения или возможность посещения детского сада) в обязательный анализ при составлении индивидуальной программы реабилитационных и лечебно-профилактических мероприятий. В табл. 5 представлен возможный перечень вопросов родителям детей с частыми РРИ, ответам на которые следует уделить особое внимание при проведении дифференциальной диагностики. В большей степени данный перечень содержит вопросы для дифференциальной диагностики инфекции и аллергии. Это крайне важно с учетом высокой (20–40%) частоты аллергических болезней у ЧБД и их гиподиагностики.

Таким образом, группа диспансерного наблюдения ЧБД неоднородна. Часть пациентов относится к детям с лимфатико-гипопластическим диатезом. При первичном обращении детей с частыми ОРИ особое внимание следует уделять критериям дифференциальной диагностики между атопическими и инфекционными причинами респираторных проявлений (см. табл. 2, 5). У ЧБД могут быть обнаружены аллергические заболевания и первичные иммунодефицитные состояния. На самых ранних этапах наблюдения данной группы пациентов очень важно выделить нозологически самостоятельные состояния и заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, первичный иммунодефицит), требующие принципиально иного подхода в диагностике, лечении и профилактике, нежели просто инфекции. Важно, чтобы наименование группы диспансерного наблюдения (ЧБД) не подменяло собой нозологический диагноз аллергии, как это, к сожалению, еще иногда происходит. От этого зависит своевременность оказания медицинской помощи ребенку, ее соответствие стандартам, качество жизни детей и их родителей.

## REFERENCES

1. Bredy M. Respiratory viral infections. Infectious diseases. Edited by D. Marry. Moscow: *Praktika*. 2006. Pp. 604–630.
2. Acute respiratory diseases in children: treatment and prophylaxis. Textbook for doctors. Moscow: *Publishing house of Union of Pediatricians of Russia*. 2002. 73 pp.
3. Samsygina G.A. Frequently ailing children: problems of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Consilium medicum*. 2004; 6 (2): pp. 3–8.
4. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection. 3rd Ed. Philadelphia. 2001. P. 178–182.
5. Albitskiy V.Yu., Baranov A.A., Kamayev I.A. Frequently ailing children. Nizhny Novgorod: *Publishing house NizhGMA*. 2003. 174 pp.
6. Romagani S. Th1/Th2 paradigm. *Immunology Today*. 1997; 18 (6): 263–266.
7. Martinez F.D. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax*. 1994; 49: 1189.
8. von Mutius E., Martinez F.D., Fritzch C. et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149: 358.
9. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299 (6710): 1259–1260.
10. Lauener R.P. Allergien: Genetisch determiniertes Schicksal oder durch Umwelteinflüsse bestimmte Krankheit? Die Ontogenese der Immun-Kompetenz und Allergie-Entstehung. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2003; 1: 63–67.
11. Veraksa A., Del Campo M., Mc Ginnis W. Developmental patterning genes and their conserved functions: from model organisms to humans. *Mol. Genet. Metab*. 2000; 69: 85–100.
12. Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Girina A.A. et al. Prophylaxis of recurrent respiratory diseases in frequently ailing children. *Questions of practical Pediatrics*. 2010; 5 (6): pp. 55–60.
13. Zinovyeva N.V., Davydova N.V., Shcherbina A.Yu. et al. Frequently ailing children: myths and reality. *Allergology and immunology in Pediatrics*. 2005; 1 (4): pp. 26–30.
14. Sokolova T.S. Bronchial asthma in children. Particular allergology. Edited by A.D. Ado. Moscow: *Medicine*. 1976. Pp. 261–290.
15. Wright A.L., Taussing L.M., Ray C.G. et al. The Tucson Children's Respiratory Study II: Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am. J. Epidemiol*. 1989; 129: 1232.
16. Milne A.A. Sneezles. Now we are six. N.-Y.: *E.P. Dutton and Co*. 1927.
17. Yakovleva N.V. Respiratory viruses. Mechanisms of inflammation in bronches and lungs and anti-inflammatory treatment. Edited by G.B. Fedoseyev. St.-Petersburg.: *Normed-Izdat*. 1998. Pp. 25–66.
18. Smolenov I.V. Asthma and sibilant rales induced by viral infection. *Consilium Medicum. Appendix. "Bronchial asthma, allergic rhinitis and conjunctivitis"*. Clinical recommendations. Edited by Chuchalin A.G. 2001. Pp. 9–14.
19. Soldatov D.G. Virus-induced bronchial asthma. Bronchial asthma. Vol. 2. Edited by A.G. Chuchalin. Moscow: *Agar*. Pp. 118–125.
20. Busse W.W., Godard P., Howarth P. et al. Role and contribution of viral respiratory infections to asthma. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol*. 1993; 48 (17): 57–61.
21. Weiss E.B., Stein M. Bronchial Asthma. 3rd Ed. N.-Y.: *Little, Brown and Co*. 1993. 1259 p.
22. Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ*. 1995; 10: 1225–1229.
23. Geppé N.A., Revyakina V.A. New international recommendation on bronchial asthma in children PRACTALL. *Pulmonology and allergology*. Moscow: *Atmosfera*. 2008; 1: pp. 60–68.
24. Global Strategy of treatment and prophylaxis of bronchial asthma (review 2009). Edited by Chuchalin A.G. Moscow: *Atmosfera*. 2011. 103 pp.
25. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA), 2008 r. *Russian allergological journal (appendix)*. 2010: p. 215.
26. Fever in children. Edited by Saib El-Radkhi A., Kerrol J., Klein N. Moscow: *GEOTAR-Media*. 2013. Pp. 125–129.
27. El-Radhi A.S., Hogg C.L., Bungre G.K. et al. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch. Dis. Child*. 2000; 83: 158–162.
28. Kulichenko T.V. Montelukast (Singulair) in treatment of chronic diseases in children. *Pediatricseskaja farmakologija — Pediatric pharmacology*. 2006; 2: pp. 46–54.
29. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001; 108: 1–10.
30. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171: 315–322.
31. L.G. Kuzmenko. To the discussion on human's constitution, constitutional types and diathesis. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 2005; 5: pp.76–86.
32. Syndrome of enlarged thymus in children. Edited by Martynova M.I., Kuzmenko L.G., Tyurin N.A. Moscow: *Publishing house PFRU*. 1993. 203 pp.
33. Ivanovskaya T.E., Zayratyanz O.V., Leonova L.V., Voloshchuk I.N. Pathology of thymus in children. *St.-Petersburg: SOTIS*. 1996. 272 pp.
34. Novikov V.S., Bulavin D.V., Malinin V.V., Simonenkova V.A. Apoptosis of immune system cells. Programmed cell death. Edited by V.S. Novikov. St.-Petersburg: *Schience*. 1996. Pp. 104–119.
35. King L.B., Vacchio M.S., Ashwell J.D. To be or not to be: mutually antagonistic death signals regulate thymocyte apoptosis. *Intern. Arch. Allergy. Immunol*. 1994; 105: 355–358.
36. Vaganov P.D., Martynova M.I., Arion V.Ya. et al. Clinical-immunological characteristics of children with enlarged thymus syndrome and their correction. *Russian bulletin of perinatology and Pediatrics*. 2001; 46 (3): pp. 59–60.
37. Barcia P., Nelson T. Hyperplasia of the thymus and thymic neoplasm in children. *Milit. Med*. 1979; 144: 799–801.
38. Matkovskaya T.V. Enlargement of thymus in children. *Tomsk: Publishing house of Tomsk University*. 1991. 152 pp.
39. Maslov M.S. Diatheses. Multivolume guideline on Pediatrics. Vol. 1. Moscow: *Medgiz*. 1951. Pp. 505–513.
40. Nesterova I.V., Starchenko A.A., Ivanova S.A., Simbirtsev A.S. Immunotherapy and immunotropic drugs. Handbook of immunotherapy for practice medicine. Edited by Simbirtsev A.S. St.-Petersburg: *Dialog*. 2002. Pp. 88–99.
41. Kvetnoy I.M., Yarilin A.A., Polyakova V.O., Knyazkin I.V. Neuroimmunoendocrinology of thymus. St.-Petersburg.: *DEAN*. 2005. 160 pp.
42. Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Peptide thymomimetics. St.-Petersburg. *Science*. 2000. 158 pp.
43. Kuzmenko L.G. Treatment and prophylactic service in children with enlarged thymus. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 1996; 4: pp. 63–67.
44. Vaganov P.D., Arion V.Ya., Mikheyeva I.G. Prophylactic and health-improving tactics of children with thymomegalia syndrome management. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 2005; 6: pp. 11–16.
45. Anlehnung an Wann V., von Bermuth H. Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf einem primären Immundefekt. *J. Lab. Med*. 2009; 33 (4): 179–187.

46. Yartsev M.N., Yakovleva K.P., Plakhtiyenko M.V. Immune insufficiency and frequently ailing children. *Russian allergological journal. Appendix. Collection of thematic articles on a problem "Frequently ailing children"*. 2006: pp. 3–31.
47. Allergology and immunology. Edited by Baranov A.A., Khaitov R.M. *Moscow: Publishing house of Union of Pediatricians of Russia*. 2010. Pp. 169–210.
48. Polyanin D.V., Kartseva O.A., Popova M.A. Clinical and morphological comparison in initial immunodeficiencies in children. *Bulletin of PFRU*. 2006; 2 (49): pp. 300.
49. Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Tarakanov V.A. et al. Therapy with interferon and immunotherapy in frequently and long-ailing children and adults treatment practice. *Capricorn Publishing Inc*. 2004. 160 pp.
50. Bossuyt X., Moens L., van Hoeyveld E. et al. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections. *Clin. Chem*. 2007; 53: 124–130.
51. Ribosomal immunocorrection in pediatrician's practice. Edited by Korovina N.A. *Moscow*. 2006. 232 pp.
52. Tatochenko V.K., Dorokhova N.F., Shmakova S.G. Ecological phactors and diseases of respiratory organs in children. Ecology and children's health. Edited by Studenikin M.Ya., Yefimova A.A. *Moscow: Medicine*. 1998. Pp. 247–272.
53. Tatochenko V.K. Diseases of respiratory organs in children. *Moscow: Pediatrician*. 2012. Pp. 285–286.
54. Gavalov S.M. Acute pneumonias in children. Selected questions. *Novosibirsk: Publishing house of Novosibirsk University*. 1990. 276 pp.
55. Vavilova V.P., Perevoshchikova N.I. Educational program for pediatricians and general practitioners "Modern approaches to the management of frequently ailing children". *Kemerovo*. 2007. 36 pp.
56. Kovalevskiy V.A. Peculiarities of emotional and volitional development of frequently ailing senior pre-schoolchild. *Bulletin of V.P. Astafyev Krasnoyarsk Pedagogical University*. 2012; 3: pp. 77–82.
57. Stefani D.V., Veltishchev Yu.E. Clinical immunology of children's age. *Moscow: Medicine*. 1996. Pp. 7–31.