

Т.Р. Уманець, д.м.н., В.Ф. Лапшин, д.м.н., професор, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

## Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей

**Бронхіальна астма (БА) як у дорослих, так і у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою. За критеріями поширеності, тяжкості перебігу, труднощів діагностики, терапії та реабілітації БА посідає провідне місце серед «захворювань сторіччя». Це зумовлено підвищенням захворюваності, раннім початком хвороби, пізнім встановленням діагнозу, багатофакторністю захворювання, ризиком інвалідизації та смертності. За даними ВООЗ, серед 15 млн інвалідів 1,0% становлять пацієнти з БА. Щороку у світі помирають до 250 тис. таких хворих.**

Починаючи з 50-х років ХХ століття намітилася тенденція до зростання захворюваності на БА у дітей. Так, за даними різних авторів, поширеність БА серед дитячого населення коливається в межах 5-10% і залежить від вікових і статевих характеристик. У ранньому віці на БА частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка (6,0 порівняно з 3,7%), у пубертатному віці рівень захворюваності серед дітей стає однаковим, а найбільшу поширеність реєструють у шкільному віці, при цьому у міських жителів захворювання діагностують частіше (7,1% випадків), ніж у сільських (5,7%).

В Україні, за даними уніфікованих досліджень (ISAAC), поширеність БА у дітей коливається від 5 до 22%, а згідно з офіційною статистикою МОЗ України за 2012 рік цей показник становить лише 0,56%, що свідчить про проблему гіподіагностики захворювання в нашій країні.

Поширеність БА серед населення високорозвинених західних країн пояснюється так званою гігієнічною гіпотезою. Суть цієї гіпотези, запропонованої Strachan у 1989 році, полягає в тому, що контакт із бактеріальними агентами, який відбувається з періоду новонародженості, попереджає розвиток алергічних проявів унаслідок посилення Th1 імунної відповіді. Рання імунізація, широке застосування антибіотиків, високий соціальний рівень населення розвинених країн сприяли скороченню інфекційних контактів у дітей, тим самим створюючи умови для девіації імунної відповіді в бік Th2, яка визначає розвиток алергічних реакцій. Крім того, зміну способу життя й харчування населення, особливо великих індустріальних міст, також розглядають як одну з причин зростання поширеності захворювання.

Розвиток БА реалізується шляхом взаємодії генетичних факторів і чинників зовнішнього середовища. Вивчення факторів ризику формування БА у дітей є предметом багатьох міжнародних епідеміологічних досліджень.

Усі відомі фактори ризику виникнення БА у дітей умовно поділяють на дві групи: ендегенні (генетичні, у тому числі генетична схильність до atopії та гіперчутливості бронхів – ГЧБ, стать, ожиріння) та екзогенні (алергени, респіраторні інфекції, харчування, вплив тютюну, полютанти).

Нині відомо понад 20 генів, які асоційовані з atopією, та більш ніж 100 кандидатних генів, пов'язаних з БА. Дослідження впливу генетичних факторів на формування БА та її фенотип, які є некерованими, показало їх значну гетерогенність. Найбільший генетичний зв'язок встановлено із синтезом загального та специфічних IgE-антитіл, експресією рецепторів для IgE на імункомпетентних клітинах, продукцією прозапальних цитокінів, розвитком гіперреактивності бронхів. В останні роки інтенсивно вивчаються гени, які пов'язані з відповіддю на протиастиатичне лікування: гени, що кодують  $\beta_2$ -рецептори; гени, які регулюють відповідь на глюкокортикоїди та антилейкотриєнові препарати. Доведено, що БА має поліген-

ний характер спадковості, і схильність до неї визначає комплекс генетичних порушень, які зумовлюють вірогідність розвитку та клініко-патогенетичний поліморфізм або фенотип захворювання.

Атопія – це спадкова схильність людини до продукції підвищеної кількості IgE у відповідь на низькі дози алергенів зовнішнього середовища. Атопія – відомий фактор ризику БА, яка визначається у 80-90% дітей із встановленим діагнозом БА та у 30% здорових. Однак до теперішнього часу дані щодо зв'язку atopії з БА суперечливі. Так, у дітей із встановленим діагнозом БА алергічна сенсibilізація не є незалежною детермінантою, що визначає прогноз захворювання, а запальні процеси в дихальних шляхах запускають свої механізми персистенції, незалежно від atopічного статусу дітей. За даними деяких дослідників, atopія не завжди має прогностичну цінність. По-перше, atopія – не головний феномен, що асоціюється з БА та візінгом у дітей, особливо дошкільного віку. Крім того, вона може лише з часом маніфестувати. Проведені дослідження демонструють, що IgE-залежні механізми не єдині в розвитку алергічного запалення. У дослідженні, яке включало опитування 24 952 осіб віком понад 11 років з наступним визначенням загального й алергенспецифічного IgE, було виявлено, що 1/3 дітей з візінгом за останні 12 міс і 1/5 із встановленим діагнозом БА є «неатопіками». Суперечливим залишається існування зв'язку atopії у дітей з персистенцією БА у дорослому віці. Деякі дослідження вказують на наявність, а інші – на відсутність такого зв'язку.

Генетична схильність до ГЧБ контролюється окремим геном, який локалізований на 5 хромосомі (5q23-31). Цей локус містить 14 генів, які асоційовані з БА, підвищенням рівня IgE і розвитком ГЧБ.

Неспецифічна ГЧБ – одна із ключових особливостей і важливий фактор ризику та персистенції БА у дітей. ГЧБ поширена й у популяції здорових дітей, де її частота, за даними різних досліджень, становить від 1 до 7%. Механізми, що лежать в основі розвитку ГЧБ, та фактори, які беруть участь у її формуванні, до кінця не з'ясовано. Значна роль належить персистуючому запаленню дихальних шляхів, порушенню нейрорегуляції бронхіального тону, структурним змінам бронхів, гіперплазії непосмугованої мускулатури. ГЧБ пов'язана з багатьма ознаками БА, включаючи тяжкість симптомів, потребу в медикаментозному лікуванні, варіабельність функції легень, а також станом активності запалення дихальних шляхів. Доведено, що поширеність БА та ГЧБ має кореляційний зв'язок з atopією, а, за даними інших дослідників, не встановлено асоціації між рівнем IgE і ГЧБ хворих на БА. ГЧБ у дітей з БА є маркером наявності симптомів і асоційована з порушенням дозрівання легень. Дані популяційних досліджень свідчать, що ГЧБ у дітей з БА є предиктором персистенції симптомів БА та зниження легеневої функції в дорослому періоді життя.

Незрозумілою залишається залежність формування БА від статі. Чоловіча стать є фактором ризику розвитку БА у дітей. Серед хворих на БА у віковій групі до 14 років переважають хлопчики, а в дорослій популяції – жінки. Вважається, що у хлопчиків розмір легень при народженні менший, ніж у дівчаток.

У проспективних дослідженнях доведено зв'язок між ожирінням та БА, особливо у дівчаток, хоча дані суперечливі, а механізми до кінця не з'ясовані. Надлишкова маса тіла у дітей з БА має метаболічний вплив на запалення дихальних шляхів, зумовлює зниження чутливості до глюкокортикостероїдів, впливає на функцію легень та рівень контролю над захворюванням.

До виникнення БА може призводити низка антенатальних чинників. У разі ускладненого перебігу вагітності (гестозів), наявності у матері інфекційних і соматичних захворювань, професійних шкідливостей, паління відбувається порушення плацентарного бар'єра і може формуватися внутрішньоутробна сенсibilізація плода. Це зумовлено споживанням продуктів, які мають високу сенсibilізуючу здатність, застосуванням лікарських препаратів. До чинників ризику розвитку БА у дітей належать також передчасні пологи, низька маса тіла дитини при народженні, асфіксія в пологах, розвиток бронхолегеневої дисплазії.

Провідну роль у виникненні БА у дітей відіграють екзогенні чинники.

Харчування визначено як один із факторів ризику розвитку БА у дітей. Особливе значення має грудне вигодовування в перші 4 міс життя дитини як засіб профілактики atopічних хвороб у дитячому віці. Харчова алергія часто передують формуванню багатьох алергічних хвороб у дітей і в подальшому нерідко є причиною виникнення загострень БА. Чинником високого ризику розвитку харчової алергії та БА у дітей перших років життя є штучне вигодовування.

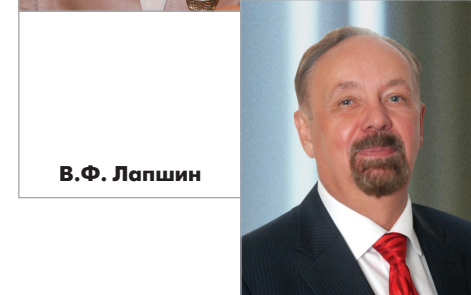
Західний спосіб харчування з обмеженим споживанням вітамінів, антиоксидантів (які містяться у фруктах та овочах), омега-3 поліненасичених жирних кислот (риб'ячий жир) з переважанням омега-6 поліненасичених жирних кислот (рослинні жири) підвищує ризик виникнення БА та atopічних захворювань у дітей.

Наявність високих концентрацій аероалергенів у житлових приміщеннях є істотним чинником ризику розвитку БА у дитячому віці.

Побутову сенсibilізацію у дітей розглядають як провідну причину формування БА. Відомо, що хатний пил неоднорідний за своїм складом, а його антигенні властивості зумовлені органічними речовинами тваринного, рослинного, мікробного та грибового походження. Найбільш виражену сенсibilізуючу активність мають кліщі хатного пилу, що належать переважно до роду *Dermatophagoides* сімейства Pyroglyphidae. Найпоширенішими є *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae*, які становлять до 90% акарофауни в житлових приміщеннях. Кліщова сенсibilізація у хворих на БА



Т.Р. Уманець



В.Ф. Лапшин

посідає провідне місце, і її поширеність становить від 45 до 85%, а в контрольних групах – від 5 до 30%. Протеолітична активність алергену кліща домашнього пилу (Der p1) може пошкоджувати бронхіальний епітелій, що полегшує його транспортування через нього.

Іншим компонентом хатного пилу, що має виражену алергізуючу дію, є цвілеві гриби, головним чином *Mucor*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*. Частота сенсibilізації до алергенів цвілевих грибів у хворих на БА коливається від 5 до 60%. Найбільшу кількість їхніх спор виявляють у сирих приміщеннях, оскільки підвищення вологості стимулює вегетацію грибів.

Сенсibilізація до алергенів домашніх тварин зумовлена чутливістю до білкових компонентів шерсті, слини й секрету сальних залоз, які мають виражені антигенні властивості. За даними низки авторів, частота сенсibilізації до епідермальних алергенів у дітей з БА коливається від 3 до 50%. Встановлено, що при формуванні БА у дитини етіологічна значущість алергенів кішки значно вища, ніж алергенів собаки. Встановлено, що зниження концентрації алергенів у приміщенні після видалення домашньої тварини відбувається дуже повільно.

До аероалергенів житла належать також антигени тарганів, сенсibilізація до яких часто зустрічається у хворих на БА.

Сенсibilізація до алергенів пилку рослин виявляється у дітей з БА в 6-75% спостережень і залежить від географічного регіону проживання дитини. За даними деяких авторів, сенсibilізація до алергенів пилку лугових злакових трав переважає над такою до алергенів пилку дерев, складноцвітих і маревних трав.

Різні види пилку можуть мати загальні антигенні детермінанти і викликати у хворих перехресну алергію.

Вплив на організм дитини зі спадковою схильністю до БА багатьох сенсibilізуючих чинників спричиняє раннє формування захворювання з переважанням полівалентної сенсibilізації.

Забруднення повітряного середовища побічними продуктами діяльності промислових підприємств, транспорту збільшує ризик виникнення БА у дітей. Проте наявність в цьому аспекті дані суперечливі. Вважається, що полютанти (особливо діоксин нітрогену й озон) є фактором ризику не формування, а персистенції симптомів БА у дітей за рахунок підвищення проникності аероалергенів через слизові респіраторного тракту. Утім, дані досліджень свідчать, що експозиція низькомолекулярних хімічних речовин може індукувати виникнення БА, що підтверджується позитивними провокаційними пробами з різними токсичними речовинами, виявленням алерген-специфічних антитіл до них, розвитком ранньої і пізньої астматичної відповіді на хімічний агент.

Пасивне куріння є фактором ризику появи респіраторних симптомів у дітей раннього віку, формування БА, виникнення гіперреактивності бронхів. Куріння під час вагітності впливає на розвиток легень у дитини. Активне куріння у дітей з БА асоційоване зі зниженням функції легень, низьким рівнем контролю над хворобою, значною тяжкістю перебігу захворювання.

Дослідження, присвячені вивченню ролі вірусної інфекції в етіології і патогенезі БА, широко представлені у вітчизняній та зарубіжній медичній літературі. Доведено існування взаємозв'язку між гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) і БА. Перенесені матір'ю під час вагітності ГРВІ розглядають як чинник високого ризику формування atopічного фенотипу у плода внаслідок активації і проліферації Th2 клону лімфоцитів. ГРВІ часто передують виникненню БА у дітей.

Існує думка, що ГРВІ викликає дозрівання дендритних клітин з переважно Th2 відповіддю. Якщо в перший рік життя у дітей не визначаються дендритні клітини за відсутності запалення дихальних шляхів, то при тяжкій респіраторній інфекції з'являються вже зрілі їх типи. З огляду на встановлену підвищену продукцію TSLP (тимус-стромального лімфопоетину) клітинами бронхіального епітелію вірусні інфекції не тільки полегшують проникнення алергенів, а й сприяють Т-клітинній диференціації Th2 фенотипу шляхом підвищення експресії ко-стимулюючих молекул на дендритних клітинах.

Особливу роль у розвитку БА у дітей відіграє респіраторно-синцитіальна (РС) вірусна інфекція. Це зумовлено тим, що РС-вірусна інфекція часто уражає дітей раннього віку і має тропізм до епітелію дрібних бронхів і бронхіол, що клінічно проявляється бронхіолітом. Встановлено, що РС-вірус провокує стан бронхіальної гіперреактивності та індукує алергічну сенсibiliзацію. Це пов'язано із здатністю РС-вірусу стимулювати еозинофільну інфільтрацію дихальних шляхів і активувати синтез цитокінів Th2-системи. Перенесена РС-інфекція нижніх дихальних шляхів у ранньому дитинстві вважається незалежним фактором ризику персистування візінг-синдрому до 11 років, а тяжкі її прояви викликають стійкі IgE-залежні реакції у дітей до 7 років.

Комбінована дія респіраторних вірусів та аероалергенів індукує розвиток сенсibiliзації та запалення дихальних шляхів значно швидше, ніж ці чинники окремо.

Механізм дії ГРВІ на розвиток загострення БА складний. Респіраторні вірусні інфекції викликають деструкцію бронхіального епітелію, підвищують проникність слизової оболонки дихальних шляхів, порушують мукоциліарний кліренс та нейрогенну регуляцію тонуусу непосмугової мускулатури бронхів, посилюють продукцію прозапальних цитокінів, підвищують судинну проникність, спричиняють ГЧБ. Встановлено, що риновіруси найбільш асоційовані із загостренням БА у дітей.

Бактеріальні інфекції дихальних шляхів не пов'язані з клінічними ознаками БА. Chlamydia pneumoniae та Mycoplasma pneumoniae ідентифіковано лише як чинники загострення БА.

Превентивна дія протизапального лікування, особливо інгаляційних кортикостероїдів, на формування БА є дуже складним і остаточно не визначеним питанням. Так, за даними одних досліджень, фармакотерапія не впливає на результат захворювання, а згідно з даними інших — запобігає розвитку фіксованої обструкції і знижує ризик ремоделювання дихальних шляхів.

Бронхіальна астма у дітей формується у всіх вікових періодах, однак її дебют найчастіше спостерігається в ранньому віці, у 50-80% випадків — до 5 років. Приблизно 40,0% дітей раннього віку мають як мінімум один епізод астматичних симптомів (свистячі хрипи, кашель або диспное), але лише у 30% дітей дошкільного віку з рецидивним бронхообструктивним синдромом формується БА до шкільного віку.

Незважаючи на велику кількість факторів ризику розвитку БА, з клінічної точки зору дуже важливим є відокремлення дітей, що становлять групу ризику щодо формування цієї патології. Результати чисельних наукових досліджень дозволили відокремити так звані великі та малі предиктори розвитку БА у дітей із бронхообструктивним синдромом, поєднання яких з певною вірогідністю визначає ризик виникнення захворювання.

У таблиці представлено фактори ризику розвитку БА у дітей (Asthma Predictive Index, API).

Проведені дослідження демонструють, що у дітей 3 років з позитивним API-індексом

Таблиця. Фактори ризику формування БА (asthma predictive index, API) у дітей

Фактори ризику	
• Три і більше епізодів «wheezing» у дітей віком до 3 років протягом останнього року	
• Наявність одного з «великих» факторів ризику	– наявність БА у батьків – atopічний дерматит – сенсibiliзація не менш ніж до одного аероалергену*
або	
• Наявність двох «малих» факторів ризику	– алергічний риніт (або харчова алергія*) – ≥4% еозинофілів у периферичній крові – wheezing поза ГРВІ

\* Фактор ризику модифікованого API-індексу

Якщо у дітей перших двох років життя найбільше значення в розвитку обструкції бронхів має РС-вірус, то у дітей дошкільного віку — аденовіруси, у дітей старшого віку й підлітків — риновіруси і віруси грипу, у дітей усіх вікових груп — віруси парагрипу. Встановлено, що віруси парагрипу, адено- і РС-віруси можуть протягом тривалого часу персистувати в дихальних шляхах людини. Вважають, що персистування респіраторних вірусів може викликати і тривало підтримувати ГЧБ.

Доведеною є IgE-залежна дегрануляція тучних клітин після контакту з антигенами вірусів парагрипу типу 3, риновірусу, РС-вірусу.

Вірусну інфекцію розглядають як самостійну причину формування atopії на тлі спадкової схильності.

існує 77% ймовірність формування БА у віці 6-13 років. Відповідно у дітей з негативним API-індексом лише у <3% розвивається БА до шкільного віку. Визначення предикторів формування БА у дітей дозволяє встановити вірогідність її виникнення та сприяє ранній діагностиці захворювання.

Таким чином, аналіз численних досліджень щодо факторів ризику БА у дітей свідчить про багатфакторність і відсутність надійних монопредикторів розвитку захворювання. Це ускладнює прогнозування виникнення БА, а суперечливість існуючих даних визначає необхідність проведення подальших наукових досліджень щодо вивчення особливостей формування цієї патології у дітей.

Список літератури знаходиться в редакції.

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»  
ДУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України»  
ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського»  
Благодійний фонд «За безпечну медицину»  
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

## ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

### VII Національний конгрес

# 19-21 БЕРЕЗНЯ 2014

Київ, НСК «Олімпійський» (вул. Червоноармійська, 55)

### Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ**

- Лікування серцево-судинних захворювань на засадах доказової медицини
- Біль. Сучасні підходи до лікування
- Нові можливості в лікуванні цукрового діабету
- Сучасні підходи до лікування респіраторних захворювань
- Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
- Первинна ланка в системі охорони здоров'я України
- Актуальні питання діагностики та лікування в педіатрії, неврології, ендокринології, інфектології та інших галузях

**Інформаційні партнери**

ВІТА-ПОА, МОРИОН, Здоров'я України, PRACTICUM, VIVO TRAVEL

Реєструйтеся на сайті [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Офіційні делегати конгресу отримують Сертифікат

Дивіться пряму Інтернет-трансляцію вибраних заходів з Конгресу на головній сторінці Інтернет-порталу [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Організатор: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»  
Адреса: м. Київ, вул. Боженина, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх, тел./факс +38 (044) 200-17-73, e-mail: office@newvivo.com.ua

З питань поселення та організації екскурсій звертайтеся до туристичного партнера ТОВ «Віво Тревел» за тел. +38 (044) 200-17-20 або office@vivotravel.com.ua

## ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 5 років

### ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

## 15-17 квітня 2014 року

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки: Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства внутрішніх справ України, Державної служби України з надзвичайних справ

Організатор: Національна академія медичних наук України

Співорганізатори: Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

Партнери: MED Radiology, MED Lab, MED Tech, MED Solutions, MED Rehab & Physio, MED Clean Tech, MED Innovation, MED Dent, MED Esthetics

**MEDICA EXPO – МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
Увесь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини  
Всесвітньо відомі бренди, Нові торгові марки  
Інновації та технології, Міжнародна участь

**PHARMA EXPO – МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА**

**III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

- НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
- ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ
- ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ
- УКРАЇНСЬКІ ТА ЗАРУБІЖНІ ДОПОВІДАЧІ-ЕКСПЕРТИ ГАЛУЗІ
- ІННОВАЦІЙНІ РІШЕННЯ
- ПЕРЕДБАЧЕНА ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Одночасно з Форумом відбудеться III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA & WELLNESS

Стань частиною масштабної міжнародної події!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 361-07-21, med@imf.kiev.ua  
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 200-17-20, congress@medforum.in.ua

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)