

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.233-007.272-008.6-053.

Соловьева Н. А.^{1,3}, Ильенкова Н. А.¹, Смирнова С. В.^{1,2}

БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

¹Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1а; ²ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1а; ³МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона, 660014, Красноярск, ул., Инструментальная, 12

Представлены данные литературы по структуре заболеваемости и частоте встречаемости, факторам риска, свистящего дыхания (wheezing), его фенотипам, а также вариантам течения и исходам бронхообструктивного синдрома у детей грудного возраста.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром; свистящее дыхание; дети грудного возраста.

Soloveva N. A.^{1,3}, Ilenkova N. A.¹, Smirnov S. V.^{1,2}

BRONCHIAL OBSTRUCTIVE SYNDROME IN INFANTS

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, 1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022

²Scientific Research Institute of Medical Problems of the Far North of the Siberian Branch of the Russian Academy of medical Sciences, 3, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

³Municipal budget institution of health City Clinical Hospital № 20 named after I. S. Berson, 12, Instrumental'naya Str., Novosibirsk, 660022

There are presented literature data on the structure of the morbidity and frequency of occurrence, risk factors, wheezing (wheezing), its phenotypes, as well as variants of the course and outcomes of bronchial obstruction syndrome (BOS) in infants.

Key words: bronchial obstructive syndrome; wheezing; infants.

Бронхообструктивный синдром (БОС) является клиническим симптомокомплексом, который проявляется приступообразным кашлем, экспираторной одышкой, приступами удушья и связан с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения [1–3].

С БОС протекает множество заболеваний бронхолегочной системы: бронхит, бронхиальная астма (БА), бронхолегочная дисплазия (БЛД), врожденные пороки развития (ВПР) легких и бронхов, муковисцидоз, аспирационный синдром и др. [4–7]. Однотипность клинических симптомов бронхиальной обструкции при этих формах патологии затрудняет раннюю диагностику и тактику лечения, что может привести к их затяжному и рецидивирующему течению. Сам по себе БОС имеет характерную клиническую картину, поэтому трудностей с его диагностикой не возникает. Однако врач, выявляя БОС у детей грудного возраста, как правило, выставляет диагноз обструктивного бронхита или бронхиолита, протекающего с симптомами дыхательной недостаточности и развивающегося чаще на фоне ОРВИ [8, 9]. При этом БОС может

быть следствием аллергического воспаления, обтурационной непроходимости или гемодинамических нарушений, ремоделирования дыхательных путей (БЛД, дистонии бронхиального дерева, ВПР дыхательных путей). Сложность диагностики заключается еще и в том, что в большинстве случаев первые симптомы этих болезней проявляются на фоне респираторной инфекции [8–10].

Первые симптомы БОС – одышка и синдром свистящего дыхания («wheezing» в англоязычной литературе) – часто появляются у детей в раннем возрасте [11–12]. Первый эпизод обструкции нижних дыхательных путей регистрируется у 30% детей первого года жизни и только у 20% симптомы БОС сохраняются в более позднем возрасте [13]. Имеются данные о распространенности рецидивирующих свистящих хрипов у детей дошкольного возраста до 40–50% [14, 15].

Данные о распространенности БОС у детей первых лет жизни неоднозначны. Некоторые авторы утверждают, что один из трех детей в возрасте до 3 лет имел, по крайней мере, один эпизод бронхиальной обструкции [12, 15, 16], по другим данным, каждый 3-й ребенок уже на первом году жизни переносит острый бронхиолит или обструктивный бронхит на фоне вирусной инфекции [17]. выявлена тенденция к увеличению числа детей, у которых острые респираторные заболевания сопровождаются БОС.

Для корреспонденции: Соловьева Нина Александровна, врач-педиатр педиатрического отделения для детей грудного возраста КГБУЗ КМКБ № 20.; заочный аспирант каф. детских болезней с курсом ПО, e-mail: solovyeva_nina@mail.ru

С вирусным бронхолитом, перенесенным в раннем возрасте, часто связаны повторные эпизоды БОС в дошкольном возрасте [15, 17].

У детей, которые более 6 раз в году болеют респираторными инфекциями, БОС регистрируется чаще, по некоторым данным, бронхиальная обструкция у детей грудного возраста при ОРВИ достигает 50% и более [18–20]. Частота БОС, который развился на фоне инфекционных болезней нижних дыхательных путей, колеблется от 5 до 40 [11, 17]. Выявлено, что у каждого 2-го ребенка ОРВИ сопровождается бронхиальной обструкцией различной выраженности, а при очередных эпизодах респираторной инфекции возникают рецидивы БОС, которые могут прогрессировать до тяжелых обострений, требующих госпитализации детей и применения системных кортикостероидов [2, 9, 21, 22].

В развитии бронхиальной обструкции у детей имеют значение различные факторы. Вирусные инфекции являются основным фактором риска БОС среди детей в возрасте младше 3 лет [20, 21, 24]. Показано также, что аллергические болезни или наследственная предрасположенность к атопии являются факторами риска развития БОС у детей, поскольку рецидивирующее и затяжное течение бронхиальной обструкции характерно для детей с отягощенным аллергологическим анамнезом [15, 25–27].

У детей грудного возраста раннее формирование БОС связано с особенностями иммунной системы и не всегда зависит от аллергической предрасположенности [28]. Установлено, что нарушения местного иммунитета, изменения эндогенной продукции ряда цитокинов и активности матриксных металлопротеиназ могут непосредственно участвовать в регуляции иммунного реагирования при патологии легких и бронхов у детей [29–32]. У детей с частыми инфекциями респираторного тракта, сопровождающимися БОС, были отмечены также изменения клеточного звена иммунитета, системы интерферона и фагоцитоза [18, 33].

Формированию БОС у детей раннего возраста способствуют также факторы преморбидного фона (токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез матери, гиперплазия тимуса, перенесенная церебральная ишемия, ранее искусственное вскармливание, наследственная и врожденная патология бронхолегочной системы [14, 33].

Установлено влияние дефицита витамина D на регулирование иммунных реакций и раннее развитие БА. Витамин D снижает частоту обострения астмы и улучшает ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Кроме того низкий уровень витамина D у матери во время беременности и в период грудного вскармливания связан с большим риском респираторных инфекций у детей первого года жизни [34, 35]. Однако значение витамина D в патогенезе астмы до сих пор остается недостаточно изученным [36].

Поражение легких во время внутриутробной жизни и в первые несколько лет постнатальной жизни способствуют развитию БОС в детстве и формированию в дальнейшем хронических форм патологии

легких у генетически предрасположенных лиц [37]. Полиморфизм генов, участвующих в развитии легких, способствует снижению калибра дыхательных путей в раннем возрасте, что также приводит к развитию БОС [38]. Установлено влияние пассивного курения и неблагоприятного состояния окружающей среды (пыль, загазованность, неудовлетворительные социально-бытовые условия) на развитие БОС [11, 33]. При этом взаимосвязь генетического полиморфизма и средовых факторов риска способствует формированию предрасположенности к БА [39, 40]. Однако, несмотря на множество факторов риска БОС, остается неясной степень их значимости в развитии астмы у детей старшего возраста. В связи с этим продолжают попытки выделения фенотипов свистящего дыхания для раннего выявления детей с одышкой, угрожаемых по развитию БА [41]. Выделено большое число факторов риска для различных wheezing-фенотипов, среди них: возраст родителей, их вредные привычки (курение), личный и семейный аллергологический анамнез, пищевая аллергия в возрасте до 1 года, наличие ранних эпизодов ОРВИ, нарушения вскармливания, пневмонии в анамнезе, проживание на экологически неблагоприятной территории; использование различных лекарственных средств (парацетамол, антибиотики и др.) [25, 42, 43]. Необходимо понимать диагностическую значимость этих факторов риска, в особенности тех, которые являются вполне управляемыми, для разработки программ профилактики БОС и раннего развития БА [44]. Актуально также выделение различных фенотипов свистящего дыхания в зависимости от возраста, этиологии и особенностей течения заболевания с целью диагностики астмы у детей раннего возраста [41, 45, 46].

Учитывая, что свистящее дыхание у детей не является однородным и отражает различные обструктивные состояния с разным риском и прогнозом, было выделено несколько wheezing-фенотипов на основании крупных когортных исследований [8, 12, 32, 41]. При этом, несмотря на различия между исследованиями, все они дали описание подобных фенотипов свистящего дыхания и особенностей их клинической картины [46–48].

Первым исследованием в этой области было Tuscon Children's Respiratory Study (TCRS), в котором предложено 4 фенотипа свистящего дыхания: транзиторное, персистирующее, свистящее дыхание с поздним началом и интермиттирующие хрипы [46, 49]. Если у ребенка отмечался 1 эпизод хрипов или более в возрасте до 3 лет и не позднее, его относили к группе транзиторного свистящего дыхания с ранним началом. Для группы детей со свистящим дыханием с поздним началом характерно появление хрипов в возрасте от 3 до 6 лет. Персистирующее свистящее дыхание отмечается у детей с хрипами как до 3 лет, так и в последующем, от 3 до 6 лет. Остальные формы хрипов у детей были классифицированы как «интермиттирующие хрипы» [25, 46].

Для каждого фенотипа свистящего дыхания были выделены характерные факторы риска: при транзиторном свистящем дыхании с ранним началом отме-

чалось курение матери; тогда как при транзитном свистящем дыхании с поздним началом факторами риска были БА у матери, мужской пол ребенка и аллергический ринит в первый год жизни. Астма у матери и ее курение, ринит, экзема в первый год жизни, а также мужской пол были независимыми предикторами транзитных хрипов, среди которых астма у матери была самым важным. Факторы риска различались в зависимости от фенотипа свистящего дыхания, поэтому можно полагать, что каждый фенотип отражает различные патофизиологические механизмы. После оценки кожных проб у детей в возрасте 6 лет при проведении TCRS фенотипы были разделены еще на 3 категории: транзитный с ранним началом, неатопический, и IgE-ассоциированный wheezing/астма. Однако это распределение не улучшило классификацию БОС у детей, так как БОС зависит только от появления симптомов астмы в школьном возрасте и большое количество заболеваний, сопровождающихся БОС у детей раннего возраста, могут быть замаскированы в этой классификации [47, 48].

Учитывая неоднородность синдрома свистящего дыхания, в исследовании GINA было описано 3 типа свистящих хрипов у детей до 5 лет в зависимости от времени начала и продолжительности симптомов: преходящие ранние хрипы – встречаются у детей только до 3 лет и связаны с недоношенностью и курением родителей; персистирующие хрипы с ранним началом – появление хрипов характерно до 3 лет у детей без проявлений атопии и без отягощенного семейного аллергического анамнеза, а повторные эпизоды хрипов связаны с респираторной инфекцией; хрипы с поздним началом БА – дети с атопией в анамнезе, страдающие БА с детства и во взрослом возрасте [46]. При проведении исследований в рамках PRACTALL было предложено выделять 4 варианта рецидивирующего свистящего дыхания у детей [47, 49, 50]:

1. Транзитные приступы свистящего дыхания – наблюдаются у детей первых 2–3 лет жизни, но не возникают после 3 лет.

2. Неатопическая бронхиальная обструкция – возникает на фоне вирусной инфекции и имеет тенденцию к уменьшению в старшем возрасте.

3. Персистирующая БА – БОС на фоне клинических проявлений атопии, эозинофилии, повышения уровня общего IgE в крови, специфической IgE-опосредованной сенсibilизацией к пищевым и ингаляционным аллергенам, наличия БА у родителей.

4. Тяжелая интермиттирующая обструкция – редкие острые приступы в сочетании с минимальной заболеваемостью в периоды между респираторными заболеваниями и характерные проявления атопии (экзема, аллергическая сенсibilизация, эозинофилия периферической крови).

В 2008 г. Европейское респираторное общество (ERS) предложило более удобную классификацию фенотипов свистящего дыхания у детей дошкольного возраста в зависимости от триггерного фактора [48]: 1) эпизодические хрипы (episodic viral wheeze, EVW) – отдельные эпизоды хрипов, связанные с вирусной инфекцией верхних дыхательных путей при отсут-

ствии симптомов хрипящего дыхания между эпизодами. В плане прогноза данный фенотип имеет благоприятное течение, чаще всего разрешаясь с течением времени; 2) мультифакторные хрипы (multiple-trigger wheeze, MTW) характеризуются хрипящим дыханием как при обострении, так и между эпизодами и наличием многочисленных этиологических факторов (респираторные вирусные заболевания, холод, физическая нагрузка). Данный фенотип диагностируют, если ребенок имеет частые эпизоды БОС, которые не связаны с ОРВИ, отягощенную наследственность по атопии, тяжелые обострения (требующие госпитализации с применением системных ГКС). Однако данная классификация оказалась слишком простой, так как не учитывала тяжести и частоты эпизодов обструкции. Поэтому было высказано предположение, что EVW и MTW не представляют различные фенотипы свистящего дыхания, а скорее являются различной степенью тяжести одной и той же болезни.

Наряду с указанными выше были предложены различные классификации свистящего дыхания у детей раннего возраста: атопический wheezing (или аллергическая астма) – 3 эпизода или более свистящего дыхания с одышкой с обнаружением сенсibilизации к ингаляционным или пищевым аллергенам и неатопический wheezing (при вирусной инфекции) – 3 эпизода или более свистящего дыхания и одышки, возникающие в верхних дыхательных путях, а также отсутствие данных по аллергической сенсibilизации к ингаляционным или пищевым аллергенам [43, 48, 49]. Однако данная классификация не применима к детям грудного возраста, поскольку обязательным критерием служит наличие 3 эпизодов или более БОС, что встречается не так часто у детей первого года жизни.

В недавнем когортном исследовании выделены и описаны 4 фенотипа, характеризующие частоту эпизодов и время начала хрипов [47, 50]:

1. Отсутствие хрипов/редкие хрипы (never/infrequent wheeze, NIZW) – фенотип с очень низким уровнем заболеваемости БОС. К этому классу относились все дети, у которых никогда не отмечалось симптомов хрипящего дыхания, и только у 25,6% детей этого класса было не более трех эпизодов в первые 36 мес жизни. Пик заболеваемости приходился на 6,5 мес со снижением к 14,5 мес.

2. Переходные (транзитные) хрипы (Transient wheeze, TW) – фенотип с быстрым ростом заболеваемости БОС с рождения до пика к 7,5 мес, после чего отмечалось быстрое снижение заболеваемости к 16,5 мес. Первый эпизод БОС приходился в среднем на 6 (± 4 –9) мес: у 90% детей в этом классе первый эпизод случался до 13-го месяца.

3. Стойкие хрипы (persistent wheeze, PW) – фенотип с очень быстрым ростом заболеваемости, пик хрипов приходится на 6,5 мес с последующим медленным нивелированием эпизодов БОС. Первый эпизод приходится на возраст 6 (± 4 –8) мес; у 90% детей в этом классе первый эпизод случался до 12-го месяца.

4. Хрипы с поздним началом (late wheeze, LW) – фенотип с очень низкой начальной частотой забо-

леваемости, с единичными симптомами, начинающимися с 4 мес жизни, и характерным медленным постоянным ростом эпизодом БОС в первые 36 мес. Возраст первого эпизода хрипов в среднем приходился на 19 ($\pm 12-25$) мес.

Однако применение данных фенотипов в клинической практике затруднительно. Во-первых, переходные и стойкие хрипы в раннем возрасте имеют одинаково раннее начало, поэтому трудно определить прогноз у детей с хрипами, начиная с первого года жизни; во-вторых, с ростом ребенка фенотип с поздним началом становится наиболее распространенным типом хрипящего дыхания и именно этот фенотип обуславливает повышенный риск возникновения БА [51, 52].

Следует отметить, что при выделении фенотипов свистящего дыхания у детей раннего возраста учитывались возраст, факторы риска и прогноз. Однако все ранее указанные исследования были ретроспективными и основывались на анализе анкетирования родителей по событиям, которые происходили с ребенком ранее. Поэтому эта информация субъективна и не соответствует клиническим критериям оценки заболевания. Кроме того, у детей раннего возраста весьма трудно различить клинически фенотипы с ранним началом, поскольку все фенотипы у данной категории детей были определены ретроспективно.

Существование различных респираторных/аллергических фенотипов в дошкольном возрасте, различающихся по сенсбилизации, факторам риска и длительности течения определяет необходимость выделения различных фенотипов свистящего дыхания и изучения их характерных особенностей с целью улучшения понимания развития БА у детей [53]. Определяя у ребенка фенотипы wheezing-синдрома, врач в первую очередь будет пытаться предсказать вероятность развития у него БА, а также прогноз БОС, что поможет в выборе тактики лечения и проведении профилактических мероприятий. Прогнозирование астмы в раннем возрасте по-прежнему вызывает трудности. В некоторых исследованиях до 2/3 детей с астмой не имели симптомов БОС в раннем возрасте и соответственно у этих детей имела место поздняя диагностика БА [54].

Нужно учитывать, что рецидивирование БОС у детей, перенесших острый бронхиолит на первом году жизни, в 34–40% случаев сопровождается формированием гиперреактивности трахеобронхиального дерева с последующим развитием БА в дошкольном и школьном возрасте у 23–39% детей [8]. В связи с этим много работ посвящено разработке способов прогнозирования астмы. Исследовались различные возрастные группы детей, у которых прогнозирование развития БА проводилось с учетом времени возникновения симптомов свистящего дыхания, их тяжести, сопутствующей аллергической патологии, но ни один из предложенных способов не может применяться к каждому ребенку с БОС в связи с недостаточной точностью [54]. У детей с тяжелым и рецидивирующим течением БОС в раннем возрасте, особенно с отягощенным семейным анамнезом по астме, могут развиться стойкие респираторные симптомы в после-

дующей жизни. Выявление таких детей из групп риска по БА позволит эффективно контролировать течение и, возможно, снизить заболеваемость и смертность. Поэтому важно выявление детей раннего возраста с высоким риском развития астмы в будущем с целью ранней диагностики и управления симптомами БА [15, 55]. К тому же многие исследования показали, что исходы обструктивного бронхита в целом благоприятны: 54% детей с повторными эпизодами обструктивного бронхита перестают болеть после 4 лет, а еще 37% – в более позднем возрасте; таким образом, выздоравливают более 90% пациентов. У большинства детей хрипы исчезают после 6 лет [4, 51]. Тем не менее у детей младше 5 лет клинические симптомы астмы являются персистирующими и неспецифичными. Кроме того, у этих больных не могут быть оценены ни функциональные показатели внешнего дыхания, ни степень воспаления дыхательных путей [56].

Таким образом, своевременное выделение детей грудного возраста с БОС в группу повышенного риска развития персистирующей астмы может улучшить долгосрочные результаты лечения. Кроме того, у детей раннего возраста необходимо проведение дифференциальной диагностики клинически гетерогенных фенотипов свистящего дыхания и симптомов бронхиальной обструкции, скрывающих множество патологических состояний, которые однотипны в своих клинических проявлениях, что поможет в определении прогноза БОС у этих детей, в выборе тактики лечения и проведении профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей: Практическое руководство. М.: ПедиатрЪ; 2012ю
2. Зайков С. В. Бронхообструктивный синдром: принципы диагностики и терапии. Украинский пульмонологический журнал. 2009; 1: 45–9.
3. Охотникова Е. Н., Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 3: 54–61.
4. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Ильин А. Г., Булгакова В. А., Антонова Е. В., Смирнов И. Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. Российский педиатрический журнал. 2013; 5: 4–14.
5. Henderson J., Granell R., Heron J., Sherriff A., Simpson A., Woodcock A. et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*, 2008; 63(11): 974–80.
6. Бабушкина А. В. Острые респираторные вирусные заболевания и бронхообструктивный синдром. Украинский медицинский журнал. 2011; 81(1): 69–74.
7. Алексеева О. В., Ильенкова Н. А., Россиев Д. А., Соловьева Н. А. Оптимизация дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей. Сибирский медицинский журнал. 2013; 2: 37–41.
8. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P. D., Sigurbergsson F., Bjarnson R. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65(12): 1045–52.
9. Panicker J., Lakhanpaul M., Lambert P. C., Kenia P., Stephenson T., Smyth A. et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(4): 329–38.
10. Sly P. D., Kusel M., Holt P. G. Do early-life viral infections cause asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(6): 1202.
11. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A. L., Castro-Rodriguez J. A., Custovic A. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4): 1096–1110.
12. Castro-Rodriguez J. A., Rodigo G. J. Efficacy of inhaled

- corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009; 123(3): e519–25.
13. Martinez F., Godfrey S. Wheezing disorders in the preschool child: Pathogenesis and management. London: Martin Dunitz; 2003.
 14. Зайцева О. В., Муртазаева О. А. Синдром бронхиальной обструкции у детей. *Трудный пациент*. 2012; 10(2–3): 34–8.
 15. Kappelle L., Brand P. L. P. Severe episodic viral wheeze in preschool children: high risk of asthma at age 5–10 years. *Eur. J. Pediatr*. 2012; 171(6): 947–54.
 16. Frey U., von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360(20): 2130–3.
 17. Спичак Т. В. Вирусные бронхиты и их последствия в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2013; 92(3): 89–96.
 18. Смирнова Г. И. Часто болеющие дети – профилактика и реабилитация. М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; 2013.
 19. Сорока Ю. А., Чернышева О. Е. Искусственное вскармливание как один из факторов риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. *Здоровье ребенка*. 2012; 42(7): 60–62.
 20. Lemanske R. F. Jr., Jackson D. J., Gangnon R. E., Evans M. D., Li Z. H., Shult P. A. et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 116(3): 571–7.
 21. Gareia-Marcos I., Mallol J., Sole D., Brand P. L. P. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life *Pediatr-Allergy Immunol*. 2010; 21(5): 878.
 22. Nicolai A., Ferrara M., Schiavariello C., Gentile F., Grande M. E., Alessandrini C. et al. Viral bronchiolitis in children: a common condition with few therapeutic options. *Early Hum. Dev*. 2013; 3: 7–11.
 23. Guilbert T. W., Denlinger L. C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev. Respir. Med*. 2010; 4(1): 71–83.
 24. Simpson A., Tan V. Y. F., Winn J., Svensen M., Bishop C. M., Heckerman D. E. et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181(11): 1200–6.
 25. Just J., Gouvis-Echraghi R., Coudere R., Guillemot-Lambert N., Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 130(1): 103.
 26. Quah P. L., Huang C. H., Shek L. P., Chua K. Y., Lee B. W., Kuo I. C. Hyper-responsive T-cell cytokine profile in association with development of early childhood wheeze but not eczema at 2 years. *Asian. Pac. J. Allergy Immunol*. 2014; 32(1): 84–92.
 27. Шагарова С. Г., Смирнова С. В. Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови и назальных смывах в больных бронхиальной астмой. *Цитокины и воспаление*. 2010; 9(4): 137–8.
 28. Швец Е. А., Савватеева В. Г., Васильева Г. И. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 93(2): 8–11.
 29. Сорокина Т. Е., Смирнов И. Е., Исаева Р. Б., Кучеренко А. Г., Волков И. К. Оксид азота при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2007; 5: 51–54.
 30. Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г., Уртнасан Цэвэгмид, Тьло О. В., Сорокина Т. Е., Волков И. К. Интерлейкины и оксид азота при пороках развития легких и бронхов у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 1: 12–7.
 31. Смирнов И. Е., Соболев С. С., Кучеренко А. Г., Симонова О. И., Кустова О. В., Уртнасан Цэвэгмид. Матриксные металлопротеиназы при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 6: 11–4.
 32. Korppi M. Asthma predictive factors in infants with bronchiolitis: asthma risk at 13–20 years of age. *Eur. Respir. J*. 2010; 36(1): 221–2.
 33. Been J. V., Lugtenberg M. J., Smets E., van Schayck C. P., Kramer B. W., Mommers M. et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11(1): e1001596.
 34. Morales E., Romieu I., Guerra S., Ballester F., Rebagliato M., Vioque J. et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology*. 2012; 23(1): 64–71.
 35. Comberiati P., Tsabouri S., Piacentini G. L., Moser S., Minniti F., Peroni D. G. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? *Front Biosci. (Elite-Ed)*. 2014; 6(1): 31–9.
 36. Stocks J., Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2013; 7(3): 161–73.
 37. Kerkhof M., Boezen H. M., Granell R., Wijga A. H., Brunekreef B., Smit H. A. et al. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014; 133(1): 68–76.
 38. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Тютинина О. С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 2: 3–9.
 39. Savenije O. E., Granell R., Caudri D., Koppelman G. H., Smit H. A., Wijga A. et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011; 127(6): 1505–U285.
 40. Caudri D., Savenije O. E., Smit H. A., Postma D. S., Koppelman G. H., Wijga A. H. et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43(12): 1395–405.
 41. Moraes L. S., Takano O. A., Mallol J., Sole D. J. Risk factors associated with wheezing in infants. *Pediatr. (Rio J)*. 2013; 89(6): 559–66.
 42. Azad M. B., Coneys J. G., Kozyrskyi A. L., Field C. J., Ramsey C. D., Becker A. B. et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J*. 2013; 347(1): f6471.
 43. Pedersen S. E., Hurd S. S., Lemanske R. F. Jr., Becker A., Zar H. J., Sly P. D. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr. Pulmonol*. 46: 1–17.
 44. Sonnappa S., Bastardo C. M., Saglani S., Bush A., Aurora P. Relationship between past airway pathology and current lung function in preschool wheezers. *Eur. Respir. J*. 2011; 38(5): 1431–6.
 45. Savenije O. E. M., Kerkhof M., Koppelman G. H., Postma D. S., Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 130(2): 325–31.
 46. Taussig L. M. et al. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003; 111: 661–75.
 47. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T., Getz M. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63: 5–34.
 48. Brand P. L. P., Boehmer A. M., Vaessen-Verbeme A. P. H. Preschool wheezing. In: *ERS handbook of paediatric respiratory medicine*. Spain; 2013: 310–5.
 49. Schultz A., Devadason S. G., Savenije O. E., Sly P. D., Le Sou. @ef P. N., Brand P. L. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr*. 2010; 99(1): 56–60.
 50. Cano-Garcinu-Neo A., Mora-Gandarillas I. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study *Primary Care Respir. J*. 2014; 23(1): 60–6.
 51. Lötvall J., Akdis C. A., Bacharier L. B., Bjermer L., Casale T. B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011; 127: 355–60.
 52. Mohangoo A. D., de Koning H. J., Hafkamp-de Groen E., van der Wouden J. C., Jaddoe V. W., Moll H. A. et al. A comparison of parent-reported wheezing or shortness of breath among infants as assessed by questionnaire and physician-interview: The Generation R Study. *Pediatr. Pulmonol*. 2010; 45: 500–7.
 53. Rancière F., Nikasinovic L., Bousquet J., Momas I. Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. *Allergy*. 2013; 68(9): 1158–67.
 54. Von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011; 127: 1513–4.
 55. Matricardi P. M., Illi S., Gruber C., Keil T., Nickel R., Wahn U. et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur. Respir. J*. 2008; 32(3): 585–92.
 56. Pattemore P., Wheeze in infants and young children. Diagnoses and management options. *Contin. Med. Educ*. 2008; 35(4): 264–9.

REFERENCES

1. Tatochenko V. K. The respiratory diseases in children: a Practical guide. Moscow; *Pediatr*. 2012. (in Russian)
2. Zaykov S. V. Bronchoobstructive syndrome: the principles of diagnostics and therapy. *Ukrainskiy pulmonologicheskii zhurnal*. 2009; 1: 45–9. (in Russian)

3. Okhotnikova E. N., Kazachkov M. Etiology and differential diagnosis of chronic cough in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013; 3: 54–61. (in Russian)
4. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Ilin A. G., Bulgakova V. A., Antonova E. V., Smirnov I. E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 5: 4–14. (in Russian)
5. Henderson J., Granell R., Heron J., Sherriff A., Simpson A., Woodcock A. et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*, 2008; 63(11): 974–80.
6. Babuschkina A. V. Acute respiratory viral disease and obstructive syndrome. *Ukrainian medical journal*. 2011; 81(1): 69–74. (in Russian)
7. Alekseeva O. V., Il'enkova N. A., Rossiev D. A., Solov'eva N. A. Optimization in differential diagnosis of recurrent bronchopulmonary pathology in children. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 2: 37–41. (in Russian)
8. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P. D., Sigurbergsson F., Bjarnson R. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65(12): 1045–52.
9. Panickar J., Lakhanpaul M., Lambert P. C., Kenia P., Stephenson T., Smyth A. et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(4): 329–38.
10. Sly P. D., Kusel M., Holt P. G. Do early-life viral infections cause asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(6): 1202.
11. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A. L., Castro-Rodriguez J. A., Custovic A. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4): 1096–1110.
12. Castro-Rodriguez J. A., Rodigo G. J. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009; 123(3): e519–25.
13. Martinez F., Godfrey S. *Wheezing disorders in the preschool child: Pathogenesis and management*. London: Martin Dunitz; 2003.
14. Zaytseva O. V., Murtazaeva O. A. The bronchial obstruction syndrome in children. *Trudnyy patsient*. 2012; 10(2–3): 34–8. (in Russian)
15. Kappelle L., Brand P. L. P. Severe episodic viral wheeze in preschool children: high risk of asthma at age 5–10 years. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171(6): 947–54.
16. Frey U., von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(20): 2130–3.
17. Spichak T. V. Viral bronchiolitis and their consequence in childhood. *Pediatriya. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo*. 2013; 92(3): 89–96. (in Russian)
18. Smirnova G. I. *Frequently ill children – prevention and rehabilitation*. Moscow: Pervyy MGIMU imeni I. M. Sechenova; 2013. (in Russian)
19. Soroka Yu. A., Chernyshova O. E. Artificial feeding as one of the risk factors bronchoobstructive syndrome in children of early age. *Zdorovie rebenka*. 2012; 42(7): 60–2. (in Russian)
20. Lemanske R. F. Jr., Jackson D. J., Gangnon R. E., Evans M. D., Li Z. H., Shult P. A. et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(3): 571–7.
21. Gareia-Marcos I., Mallol J., Sole D., Brand P. L. P. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life *Pediatr-Allergy Immunol.* 2010; 21(5): 878.
22. Nicolai A., Ferrara M., Schiavariello C., Gentile F., Grande M. E., Alessandroni C. et al. Viral bronchiolitis in children: a common condition with few therapeutic options. *Early Hum. Dev.* 2013; 3: 7–11.
23. Guilbert T. W., Denlinger L. C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 4(1): 71–83.
24. Simpson A., Tan V. Y. F., Winn J., Svensen M., Bishop C. M., Heckerman D. E. et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(11): 1200–6.
25. Just J., Gouvis-Echraghi R., Coudere R., Guillemot-Lambert N., Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(1): 103.
26. Quah P. L., Huang C. H., Shek L. P., Chua K. Y., Lee B. W., Kuo I. C. Hyper-responsive T-cell cytokine profile in association with development of early childhood wheeze but not eczema at 2 years. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2014; 32(1): 84–92.
27. Shagarova S. G., Smirnova S. V. The content of some cytokines in serum and nasal swabs in patients with bronchial asthma. *Cytokiny i vospalenie*. 2010; 9(4): 137–8. (in Russian)
28. Shvez E. A., Savvateeva V. G., Vasilieva G. I. Clinical and immunological characteristics in bronchial obstruction syndrome in children. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 93(2): 8–11. (in Russian)
29. Sorokina T. E., Smirnov I. E., Isaeva R. B., Kucherenko A. G., Volkov I. K. Nitric oxide in chronic broncho-pulmonary pathology in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2007; 5: 51–4. (in Russian)
30. Smirnov I. E., Kucherenko A. G., Urtnasan Tsevegmid, Tylo O. V., Sorokina T. E., Volkov I. K. Interleukins and nitric oxide in developmental defects of the lungs and bronchi in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 1: 12–7. (in Russian)
31. Smirnov I. E., Sobolev S. S., Kucherenko A. G., Simonova O. L., Kustova O. V., Urtnasan Tsevegmid. Matrix metalloproteinases in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 6: 11–4. (in Russian)
32. Korppi M. Asthma predictive factors in infants with bronchiolitis: asthma risk at 13–20 years of age. *Eur. Respir. J.* 2010; 36(1): 221–2.
33. Been J. V., Lugtenberg M. J., Smets E., van Schayck C. P., Kramer B. W., Mommers M. et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11(1): e1001596.
34. Morales E., Romieu I., Guerra S., Ballester F., Rebagliato M., Vioque J. et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology*. 2012; 23(1): 64–71.
35. Comberlati P., Tsaouri S., Piacentini G. L., Moser S., Minniti F., Peroni D. G. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? *Front Biosci. (Elite-Ed)*. 2014; 6(1): 31–9.
36. Stocks J., Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7(3): 161–73.
37. Kerkhof M., Boezen H. M., Granell R., Wijga A. H., Brunekreef B., Smit H. A. et al. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(1): 68–76.
38. Smol'nikova M. V., Smirnova S. V., Tyutina O. S. Polymorphism of cytokine genes in atopic bronchia; asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 2: 3–9. (in Russian)
39. Savenije O. E., Granell R., Caudri D., Koppelman G. H., Smit H. A., Wijga A. et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(6): 1505–U285.
40. Caudri D., Savenije O. E., Smit H. A., Postma D. S., Koppelman G. H., Wijga A. H. et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43(12): 1395–405.
41. Moraes L. S., Takano O. A., Mallol J., Sole D. J. Risk factors associated with wheezing in infants. *Pediatr. (Rio J.)*. 2013; 89(6): 559–66.
42. Azad M. B., Coneys J. G., Kozyrskiy A. L., Field C. J., Ramsey C. D., Becker A. B. et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2013; 347(1): f6471.
43. Pedersen S. E., Hurd S. S., Lemanske R. F. Jr., Becker A., Zar H. J., Sly P. D. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr. Pulmonol.* 46: 1–17.
44. Sonnappa S., Bastardo C. M., Saglani S., Bush A., Aurora P. Relationship between past airway pathology and current lung function in preschool wheezers. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(5): 1431–6.
45. Savenije O. E. M., Kerkhof M., Koppelman G. H., Postma D. S., Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(2): 325–31.
46. Taussig L. M. et al. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 661–75.
47. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T., Getz M. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63: 5–34.
48. Brand P. L. P., Boehmer A. M., Vaessen-Verbeme A. P. H. Preschool

- wheezing. In: ERS handbook of paediatric respiratory medicine. Spain; 2013: 310–5.
49. Schultz A., Devadason S. G., Savenije O. E., Sly P. D., Le Souef P. N., Brand P. L. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr.* 2010; 99(1): 56–60.
 50. Cano-Garcinuño A., Mora-Gandarillas I. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study *Primary Care Respir. J.* 2014; 23(1): 60–6.
 51. Lötvall J., Akdis C. A., Bacharier L. B., Bjermer L., Casale T. B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 355–60.
 52. Mohangoo A. D., de Koning H. J., Hafkamp-de Groen E., van der Wouden J. C., Jaddoe V. W., Moll H. A. et al. A comparison of parent-reported wheezing or shortness of breath among infants as assessed by questionnaire and physician-interview: The Generation R Study. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45: 500–7.
 53. Rancière F., Nikasinovic L., Bousquet J., Momas I. Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. *Allergy.* 2013; 68(9): 1158–67.
 54. Von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1513–4.
 55. Matricardi P. M., Illi S., Gruber C., Keil T., Nickel R., Wahn U. et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(3): 585–92.
 56. Pattemore P. Wheeze in infants and young children. Diagnoses and management options. *Contin. Med. Educ.* 2008; 35(4): 264–9.

Поступила 20.05.14
Received 20.05.14

Сведения об авторах:

Ильenkova Наталья Анатольевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней с курсом ПО, «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», e-mail: ilenkova1@mail.ru;

Смирнова Светлана Витальевна, доктор мед. наук, проф., и. о. директора НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, руководитель отдела клинической иммунологии и клеточных технологий, e-mail: svetvita@mail.ru.

© ГУДКОВ Р. А., КОНОВАЛОВ О. Е., 2014

УДК 616-053.2-06-082:614.2

Гудков Р. А.¹, Коновалов О. Е.²

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 390026, Рязанская область, Рязань, Высоковольная, 9; ²Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Представлены данные об особенностях оказания медицинской помощи детям с сочетанной патологией. Эти меры предполагают диагностические и лечебные действия, выходящие за рамки выявленных форм патологии. Они призваны адаптировать алгоритмы ведения каждой формы патологии. При организации медицинской помощи детям в условиях ОМС важно выделять пациентов с сочетанной патологией, поддерживать комплексный подход к их ведению в амбулаторных и стационарных условиях, учитывать при планировании затраты ресурсов. Стандарты ведения стационарных больных должны предусматривать оптимальные условия оказания помощи больным с сочетанной патологией.

Ключевые слова: сочетанная патология, коморбидность; мультиморбидность; полипатии; синтропия; дети; специализированная помощь; организация медицинской помощи детям.

Gudkov R. A.¹, Kononov O. E.²

FEATURES OF THE DELIVERY OF HEALTH CARE FOR CHILDREN WITH COMBINE PATHOLOGY

¹Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, 9, Vysokovol'tnaya Str., Ryazan, Russian Federation, 390026; ²People's Friendship University of Russia, 6, Miklykho-Maklaya street, Moscow, Russian Federation, 117198

There are presented data on the features of the delivery of medical care to children with combine pathology. These measures may include diagnostic and therapeutic actions that go beyond the identified forms of pathology. They are exhorted to adapt the algorithms of management of the each form of pathology. Under the organization of medical care for children in conditions of the compulsory health insurance it is important to separate patients with combine pathology, to support a comprehensive approach to their management in outpatient and inpatient settings, to consider when cost planning. Standards of the management of inpatients should provide optimal conditions for the delivery of care for patients with combine pathology

Key words: combined pathology; comorbidity; multimorbidity; polyopathies; syntropy; children; specialized care; organization of medical care for children.

Значимость сочетанной патологии у детей определяется ее широкой распространенностью во всех возрастных группах, влиянием на возможности лечения и профилактики [1–3]. Оказание ме-

дицинской помощи детям с сочетанной патологией не является простым суммированием алгоритмов ведения двух заболеваний, а требует дополнительных специальных мер, которые призваны адаптировать алгоритмы ведения каждой формы патологии. Определение сочетанной патологии имеет значение при рассмотрении вопроса о соотношении специализированной и общей педиатрической помощи. При этом специализация не способствует распознаванию

Для корреспонденции: Гудков Роман Анатольевич, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии с курсом детской хирургии и педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, e-mail: Comancherо@mail.ru