

Этиология

Ключевые положения

- Среди причин роста распространенности БА выделяют *прямые*, обусловленные высокой гигиеной и «западным» образом жизни, воздействием аэрополлютантов и стресса, и *косвенные*, связанные с улучшением диагностики и знаний медицинских работников и пациентов о заболевании.
- Наличие атопии увеличивает риск развития астмы в 3–4 раза.
- Аллергены — ведущий этиологический фактор БА у большинства пациентов детского возраста и по крайней мере у половины взрослых.
- Клещи домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*) — главные этиологические факторы атопической БА у подавляющего большинства больных.
- Большинство пациентов, страдающих атопической астмой, сенсibilизированы к комбинации аллергенов.
- **«Грозовая» БА** — феномен эпидемии обострений БА во время грозы, которую наблюдают, как правило, весной в период активного цветения растений.
- Курение — бесспорный фактор риска развития БА не только у детей, но и у подростков и взрослых.
- Респираторные вирусные инфекции в детском возрасте — самая частая причина бронхообструктивного синдрома и фактор риска формирования БА, особенно у детей с атопией.

Причины роста распространенности и факторы риска

Существует несколько причин, объясняющих рост распространенности БА за последние несколько десятилетий (табл. 1).

Таблица 1. Причины роста распространенности бронхиальной астмы

Прямые	Косвенные
Сокращение контактов с бактериальными агентами в раннем детстве. Изменение диеты и ожирение. Уменьшение физической активности. Сокращение времени пребывания на свежем воздухе. Стресс. Аэрополлютанты	Совершенствование знаний о БА медицинских работников. Совершенствование диагностики БА. Образование пациентов

Высокую распространенность БА в высокоразвитых западных странах по сравнению с развивающимися странами чаще всего объясняют так называемой *гигиенической гипотезой*. Суть этой гипотезы, предложенной Давидом Страчаном в 1989 г., заключается в том, что контакт с бактериальными агентами в период новорожденности предупреждает последующее развитие аллергии, так как бактериальные токсины индуцируют Th1-иммунный ответ. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран (так называемый западный образ жизни) привели к сокращению инфекционных контактов у детей, тем самым создавая условия для девиации в сторону Th2-иммунного ответа, который определяет развитие аллергических реакций. В поддержку данной концепции свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные защитному эффекту в отношении развития респираторных проявлений аллергии, раннего контакта [внутриутробно и (или) в раннем детстве] с сельскохозяйственными животными, а также употребления в пищу необработанного молока. Протективный эффект «фермерского образа жизни» связывают с высокой концентрацией эндотоксина из грамотрицательных бактерий и мурамовой кислоты — компонента протеогликана клеточной стенки бактерий, найденных в жилых помещениях и постельных принадлежностях жителей ферм. Маленькие дети, посещающие детские дошкольные учреждения или имеющие братьев и сестер, имеют больше контактов с бактериальными и вирусными агентами и меньший риск заболеть аллергическими респираторными заболеваниями. Подтверждение данной гипотезы было продемонстрировано в исследовании, выполненном в Германии, которое показало, что дети, выросшие в Западной Германии, имели значимо более высокий уровень заболеваемости БА и поллинозом по сравнению с детьми, выросшими в Восточной Германии, несмотря на существенно худшие окружающие

условия, в том числе более высокий уровень поллютантов в Восточной Германии (von Mutius E. et al., 1994; 1997). Аналогичные различия в распространенности атопии и атопических заболеваний, в том числе БА, были получены при их изучении среди жителей финской и российской Карелии (von Hertzen L. et al., 2006). Несмотря на одинаковые климатогеографические условия, распространенность атопии, атопических заболеваний и БА была в несколько раз выше среди популяции финской Карелии по сравнению с российской ее частью. Примечательно, что в исследовании, проведенном спустя 10 лет, в 2007 г., эти различия сохранились (Laatikainen T., von Hertzen L. et al., 2011). В недавнем исследовании двух когорт детей было обнаружено, что дети, живущие в сельской местности и имеющие контакт с сельскохозяйственными животными, подвергаются экспозиции с большим разнообразием микроорганизмов и имеют более низкие показатели распространенности БА и атопии, чем дети в референтных группах (Ege M.J. et al., 2011). Оказалось, что разнообразие микробного воздействия обратно пропорционально риску развития БА. Систематический обзор и метаанализ исследований по изучению влияния антибактериальных препаратов, применяемых в период младенчества у детей, на дальнейший риск развития синдрома свистящего дыхания и БА показал наличие этой взаимосвязи по крайней мере в половине исследований (Penders J. et al., 2011). Популяционное исследование, проведенное в США (n=62576), показало, что применение 5 курсов антибактериальных препаратов в первый год жизни ребенка приводило к удвоению риска развития БА (Mei-Sing Ong et al., 2014). Вероятным объяснением может быть *нарушение нормальной микрофлоры* кишечника, а возможно, и респираторного тракта в результате антибиотикотерапии в период младенчества, т.е. тогда, когда иммунная система ребенка еще незрелая и микрофлора кишечника играет важную роль в ее становлении и иммунорегуляции. Вместе с тем исследования по применению микробактерий с пробиотическими свойствами у детей показывают противоречивые результаты в отношении профилактики развития БА и других аллергических заболеваний. Заключение недавнего метаанализа этих исследований говорит, что пренатальное и (или) в первые месяцы жизни применение пробиотика снижает риск атопической сенсibilизации и уменьшает общий уровень иммуноглобулина E (IgE) у детей, но не уменьшает риск БА/свистящего дыхания (Elazab N. et al., 2013; Azad M.B. et al., 2013).

Изменение образа жизни и диеты населения, особенно крупных индустриальных городов, также рассматривают как одну из причин роста

распространенности БА. Повышенное потребление продуктов высокой степени обработки и сниженное — антиоксидантов (в виде фруктов и овощей), а также избыточное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты (маргарин, растительные масла, мясные и молочные продукты) и сниженное — омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы) могут быть факторами риска развития БА и других аллергических болезней.

Уменьшение физической активности приводит к увеличению веса и снижению функции легких. Сокращение времени пребывания на свежем воздухе и *преобладание времени пребывания внутри помещений*, обычное для жителей крупных городов, приводит к увеличению экспозиции с бытовыми аллергенами. Существенна роль *стресса* как дополнительного адъювантного фактора в развитии БА, а также значение *техногенных аэрополлютантов* (озон, двуокись азота и серы, продукты сгорания дизельного топлива и др.), которые вызывают повреждение респираторного эпителия, повышение БГР, облегчают проникновение аллергенов через слизистые оболочки респираторного тракта.

Роль аллергенов

Отягощенный по атопии семейный анамнез — один из сильных факторов риска БА.

Атопия — это генетическая предрасположенность к синтезу IgE-антител в ответ на низкие дозы аллергенов, как правило, белковой природы, причем большая часть популяции не развивает IgE-сенситизацию в ответ на воздействие этих естественных экзоаллергенов.

Атопия — полигенное состояние, выявлены ассоциации атопии примерно с 80 генами-кандидатами. Определенный набор генов, передаваемый по наследству, составляет основу развития атопии. Однако эта наследственная предрасположенность приводит к клиническим проявлениям (БА, риниту, конъюнктивиту, атопическому дерматиту, анафилаксии) только под воздействием соответствующих факторов внешней среды, а именно аллергенов. Наличие атопии увеличивает риск развития аллергического ринита в 5 раз, а риск БА в 3–4 раза. У детей от 3 до 14 лет положительные кожные тесты с аллергенами и повышенный общий IgE в сыворотке крови тесно связаны с БА. У взрослых шансы развития БА возрастают с увеличением числа положительных кожных проб с наиболее распространенными аллергенами.

Спектр причинно-значимых аллергенов неодинаков в разных регионах. К наиболее распространенным внешним аллергенам относят пыльцу растений (деревьев, злаковых и сорных трав) и споры непатогенных плесневых грибов (*Alternaria* и *Cladosporium*). Содержание спор этих грибов в воздухе, равно как и пыльцы, носит строго сезонный характер: с ранней весны до поздней осени. Споры исчезают с первыми морозами и практически отсутствуют в воздухе в зимнее время. К аллергенам помещений, вызывающим атопические заболевания и БА, относят аллергены домашней пыли, животных, тараканов, а также плесневые и дрожжевые грибы (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Rizopus*). Домашняя пыль — многокомпонентный аллерген: она включает эпидермис человека и домашних животных, споры грибов, пыльцу растений, личинки, экскременты домашних насекомых, неорганические компоненты. Однако **основной сенсibilизирующий компонент домашней пыли — клещи-пироглифиды (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*) — главные этиологические факторы атопической БА у подавляющего большинства больных.**

Среди больных атопической БА сенсibilизация к дерматофагоидным клещам в разных популяциях варьирует от 35 до 86%. По данным отечественных авторов, частота клещевой аллергии при БА, составляет 46–76% у детей и 53–84% у взрослых (Ильина Н.И., 1996; Чучалин А.Г., Черняк Б.А., 1999; Суровенко Т.Н., 2005; Ненашева Н.М., 2009). Между численностью клещей и концентрацией их аллергенов в пыли существует высокая корреляция. В половине московских квартир концентрация главного аллергена Der p I составила от 2 до 10 мкг/г пыли, а в 14% превысила 10 мкг/г, что превышает рекомендуемый ВОЗ предел клинической безопасности концентрации клеща (до 10 мкг/г) (Желтикова Т.М., Гервазиева В.Б., 1994). Хорошо известна связь между уровнем экспозиции аллергена, развитием БА и степенью ее тяжести. При содержании в домашней пыли аллергена Der p I выше 10 мкг у 50% детей отмечают сенсibilизацию, а к 11-летнему возрасту БА развивается почти в 5 раз чаще, чем в контрольной группе. И наоборот, уменьшение концентрации аллергенов клещей значительно снижает клинические проявления БА и БГР, что особенно ярко продемонстрировано при наблюдении за детьми с БА в горных альпийских санаториях. Вид сенсibilизации может влиять на тяжесть БА, показано увеличение частоты сенсibilизации к непатогенным плесневым грибам (*Alternaria alternata* и (или) *Cladosporium herbarum*) с возрастанием тяжести БА. Сенсibilизация к *Dermatophagoides pteronyssinus* была также взаимос-

вязана с тяжестью БА. В исследовании M.R. Sears и соавт. 2003 г., сенсibilизация к клещам домашней пыли и кошачьим аллергенам была ассоциирована с высоким риском развития БА: в 3–4 раза выше по сравнению с пациентами, не имеющими такой сенсibilизации.

Аллергены домашних животных, прежде всего **кошки и собаки**, — частая причина сенсibilизации у пациентов с atopической БА. С другой стороны, в последнее время обсуждают защитную роль экспозиции с домашними животными (домашнее содержание кошек и собак) в отношении формирования БА и ринита. Метаанализ 32 исследований показал, что домашнее содержание кошек обладает некоторым превентивным влиянием в отношении БА, причем этот эффект более очевиден в когортных исследованиях. Наоборот, домашнее содержание собак, по результатам этого метаанализа, слегка повышало риск развития БА (Takouche V. et al., 2008). Другой систематический обзор лонгитудинальных когортных исследований, выполненных на городской популяции детей, показал, что контакт с домашними животными (домашнее содержание особенно собак) в перинатальный период может уменьшить развитие аллергических заболеваний у ребенка без отягощенного по аллергии наследственного анамнеза (Lodge C.J. et al., 2012). В настоящее время не до конца понятен механизм этой толерантности к аллергенам, однако показано наличие IgG- и IgG4-антител к аллергенам кошки у этих детей. Ясно также, что дети с IgG- и IgG4-антителами, но без IgE-антител не подвержены БА (рис. 6). В России эпидермальная аллергия при БА достаточно распространена и колеблется в пределах 22–58% в зависимости от региона, возраста пациентов, методов диагностики. Отличительные особенности аллергена кошек — их длительная персистенция и чрезвычайно широкая распространенность. Показано, что даже после удаления животного из квартиры аллерген Fel d I определяют в ее воздушной среде от нескольких месяцев до нескольких лет. Примечательно, что около половины людей, имеющих гиперчувствительность к аллергену кошек, никогда не держали их в своих квартирах, что указывает на возможность сенсibilизации вне собственного дома. Высокие уровни Fel d I определяют в различных общественных заведениях: яслях, детских садах, школах, торговых центрах, кинотеатрах и даже в лечебных учреждениях. Доказано, что аллергены кошек и собак могут переноситься на одежде. Особое внимание обращают на школы, где нередко содержание аллергена кошек сопоставимо с таковым в квартирах школьников или учителей, имеющих этих животных дома.



Рис. 6. Схема экспозиции с аллергенами и другими факторами риска в развитии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний (адаптировано из: WAO White Book on Allergy, 2011)

В результате кошачьи аллергены в школах могут играть роль триггера для детей и подростков, больных астмой.

Актуальна также проблема бытовой инсектной аллергии в связи с высокой степенью заселения жилых и общественных помещений *тараканами*. Наиболее распространенные виды — американский (*Periplaneta Americana*) и обитающий преимущественно в Европе немецкий (*Blattella Germanica*) тараканы. Показана высокая связь между численностью больных БА с сенсибилизацией к аллергенам таракана и уровнем главного аллергена таракана в домашней пыли. Частота сенсибилизации к аллергенам тараканов у больных БА варьирует в популяциях разных стран в пределах 11–84%. В России среди больных БА аллергия к таракану определена в 19–63,7% (Федоскова Т.Г., 1996).

Следует отметить, что **большинство пациентов, страдающих атопической астмой, сенсибилизированы к комбинации аллергенов**. Исследование,

проведенное автором несколько лет назад, показало, что половина взрослых больных атопической БА, проживающих в Московском регионе РФ, имеют сочетанную сенсibilизацию к бытовым, пылевым и эпидермальным аллергенам, а моносенсibilизация к одной группе ингаляционных аллергенов была отмечена только у 16% больных (Ненашева Н.М., 2008). Среди пылевых аллергенов доминировала по частоте сенсibilизация к пыльце деревьев. Среди деревьев наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы, что характерно для средней полосы России, в том числе для Московского региона.

На рис. 7 представлена максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет, по данным пылевого мониторинга (www.allergology.ru).

Как видно из графика, самую высокую концентрацию пыльцы березы в Москве наблюдали в конце апреля 2012 г., когда в течение 3 дней была отмечена экстремально высокая концентрация пыльцы (от 15 066 до 20 634 пылевых зерен в м³ воздуха). Жители Москвы оказались свидетелями «пылевого шторма» — появления над городом желто-зеленых облаков, которые оказались скоплением пыльцы. Появление симптомов пылевой аллергии (поллиноза) возможно уже при концентрации пыльцы в воздухе от 10 до 50 пылевых зерен в м³, закономерно, что чем выше концентрация пыльцы, тем тяжелее клинические симптомы, поэтому в апреле 2012 г. в Москве отмечали резкое увеличение обращений пациентов за медицинской помощью и госпитализаций по поводу обо-

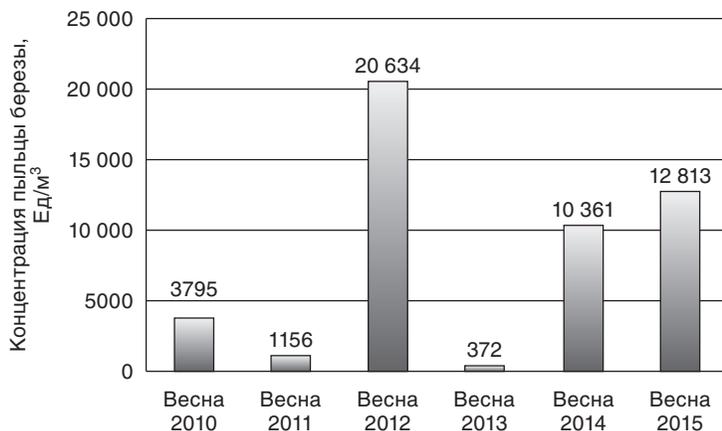


Рис. 7. Максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет по данным пылевого мониторинга (www.allergology.ru)

стрения пыльцевой БА и аллергического риноконъюнктивита. Говоря о пыльцевой аллергии, нужно понимать, что *основное значение имеют ветроопыляемые растения, пыльца которых выделяется в огромных количествах и легко разносится ветром*. Размеры ее обычно составляют от 10 до 50 мкм, а содержащиеся в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Вместе с тем размер пыльцевых зерен достаточно велик, чтобы проникнуть в нижние дыхательные пути, но именно астматические проявления в сезон цветения приводят к тяжелым осложнениям и госпитализации больных. Как оказалось, увлажнение пыльцы (намокание во время дождя) приводит к высвобождению из пыльцевого зерна мелких субчастиц размером 0,12–5,0 мкм, содержащих молекулы главных/мажорных аллергенов, а эти частицы могут легко проникать даже в мелкие бронхи и вызывать тяжелые астматические проявления. Такой феномен был продемонстрирован для пыльцы деревьев, в частности березы (Schappi G.F. et al., 1999; Taylor P.E. et al., 2004) и злаковых трав (Grote M. et al., 2000). Этим феноменом можно объяснить ухудшение состояния больных, наблюдаемое на фоне снижения концентрации пыльцы после дождя, зачастую коррелирующее с частотой госпитализаций пациентов, страдающих пыльцевой БА, а также тяжелые приступы астмы, связанные с грозой во время сезона палинации.

«Грозовая» БА — феномен эпидемии обострений БА во время грозы, который наблюдают, как правило, весной в период активного цветения растений. Несколько эпидемий «грозовой» БА описаны в Австралии, Великобритании, Канаде, Италии и США (Girgis S.T. et al., 2000; D'Amato G., Holgate S. et al., 2015; 2016). Во время последней эпидемии «грозовой» БА, произошедшей в Мельбурне в ноябре 2016 г., в результате обострения БА умерло 8 человек. Можно предположить, что субмикронные частицы пыльцы, которые легко проникают в нижние дыхательные пути, представляют собой основной источник мажорных аллергенов и собственно являются причиной тяжелой астмы, связанной с сезоном пыления. Во время грозы происходят концентрация пыльцы, намокание пыльцевых зерен и высвобождение большого количества мелких респираторных частиц пыльцы в результате осмотического шока. В течение первых 20–30 мин грозы пациенты, страдающие от аллергии на пыльцу, могут вдыхать высокую концентрацию этих аллергенных частиц, которые диспергируются в атмосфере, что может вызвать астматические реакции, часто тяжелые.

Даже у пациентов с аллергическим ринитом без БА возможен в этот период астматический приступ. *Все пациенты с пыльцевой аллергией*

должны быть предупреждены об опасности пребывания на открытом воздухе во время грозы в сезон цветения, так как это может быть важной причиной тяжелых обострений БА.

На рис. 8 представлен процесс образования субчастиц пылицы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе Na_2CO_3 , полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии (Bacsi A., Choudhury B.K., Dharajiya N. et al., 2006). Авторами этого исследования было отмечено, что примерно 35% из свежесобранных пыльцевых зерен амброзии образуют путем гидратации мелкие субчастицы, оставляя пустую оболочку зерна.

Паттерн доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Например, *для средней полосы России наиболее значимые сезонные аллергены — пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов — пыльца сорных трав и прежде всего амброзии и полыни.*

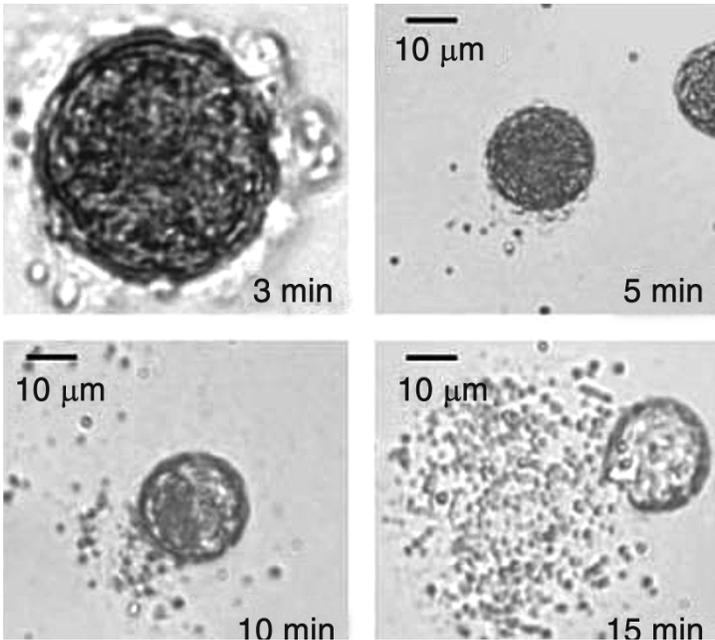


Рис. 8. Процесс образования субчастиц пылицы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе Na_2CO_3 , полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии (Bacsi A., Choudhury B.K., Dharajiya N. et al., 2006)

Роль аэрополлютантов

Хорошо известна существенно большая распространенность пыльцевой сенсибилизации и БА среди жителей больших городов по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием *аэрополлютантов*: выхлопных газов, озона, оксида азота и диоксида серы, табачного дыма. Распространенность БА среди городского населения (как детского, так и взрослого) оказалась в 1,6–1,8 раза выше, чем в сельской местности (Чучалин А.Г., Черняк Б.А. и др., 1999). Атмосферные поллютанты могут увеличивать аллергенные свойства пыльцы, нарушать барьерные функции слизистых дыхательных путей человека и усиливать симптомы аллергического заболевания (ринита и астмы) путем стимуляции механизмов назальной и бронхиальной реактивности, а некоторые из них, в частности дизельный выхлопной газ, могут стимулировать синтез IgE и аллергическое воспаление. На рис. 5 представлена схема экспозиции с аллергенами и другими факторами риска в развитии БА и других аллергических заболеваний. Многие исследования демонстрируют корреляцию между повышенной концентрацией внешних/внедомашних поллютантов и обострениями БА. Ряд исследований, сфокусированных на влиянии аэрополлютантов на заболеваемость астмой, показали, что близкое проживание к автодорогам и вероятное воздействие респираторных твердых частиц и NO₂ связаны с высоким риском развития БА в будущем, причем как у детей, так и у взрослых (McCreanor J. et al., 2007; Modig L. et al., 2009; Gehring U. et al., 2010; Nishimura K.K. et al., 2013).

В Российском исследовании GARD изучалась взаимосвязь между факторами риска и прежде всего такими аэрополлютантами, как табачный дым, профессиональные вредности (пыль на рабочем месте) и продукты горения биотоплива, и развитием хронических респираторных заболеваний. Было показано, что контакт с профессиональными вредностями увеличивает риск развития БА в 2 раза, а контакт с продуктами горения биотоплива — в 1,4 раза (Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., 2014).

Курение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что *распространенность курения среди людей, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35%* случаев. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных астмой составляет от 22 до 43% (Siroux V. et al., 2000), общее

число курящих больных БА достигает почти половины всех взрослых пациентов. Патологическое воздействие табачного дыма на дыхательные пути человека многообразно. Прежде всего это токсическое действие аммиака, диоксида серы, диоксида азота, цианистого водорода и акролеина на эпителий бронхов с развитием оксидативного стресса. Кроме того, курение приводит к существенному снижению двигательной активности ресничек и нарушает работу мукоцилиарного транспорта. Снижается биотрансформация химических соединений, прежде всего токсических веществ табачного дыма, клетками Клара. Табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (ИЛ-8, ИЛ-6, лейкотриен В₄, простагландин Е₂, Эотаксин-1 и др.), приводит к повышению проницаемости эпителия и повышению количества нейтрофилов в слизистой бронхов. Все эти изменения приводят к формированию преимущественно нейтрофильного типа воспаления слизистой дыхательных путей у курящих больных БА. Сигаретный дым и оксидативный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было показано в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагах курящих пациентов с БА. Этот механизм, по-видимому, является наиболее важным в развитии сниженного ответа на глюкокортикоидные препараты или даже стероидной резистентности у курящих больных БА, ибо молекулярная основа торможения глюкокортикоидами экспрессии воспалительных генов — это активация фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, тем самым ограничивая доступ к дезоксирибонуклеиновой кислоте факторов транскрипции (Ito K. et al., 2002; Barnes P.J. et al., 2004).

Множество исследований абсолютно бесспорно демонстрируют плохой контроль БА и большую частоту обострений у курящих пациентов. Клиническое исследование, включившее 147 больных БА, продемонстрировало более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов по сравнению с некурящими или бросившими курить больными, при этом выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов БА (Broekema M. et al., 2009). В исследовании отечественных авторов (Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., 2012), проведенном среди подростков, показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (55% против 44,3% в среднем у подростков). У курящих подростков с БА достоверно чаще определяли респираторные жалобы, повышенный уровень оксида углерода во выдыхаемом воздухе и котинина в моче. Не только активное, но и пассивное курение

влияет на течение БА. Курение родителей приводит к более частым обострениям БА у детей, потребности в неотложной помощи и интубации (Leson S. et al., 1995). Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю БА и сокращению визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА (Gerald L.B., Gerald J.K. et al., 2009).

В одном из исследований сравнили течение БА у 100 взрослых больных, имеющих выраженную экспозицию с табачным дымом вследствие пассивного курения, и 100 пациентов, не имеющих такой экспозиции. Оказалось, что частота визитов в отделение неотложной помощи, обострения БА, потребность в ГКС и число пропущенных рабочих дней были существенно ($p < 0,01$) выше у пассивных курильщиков, страдающих астмой (Jindal S.K. et al., 1994).

Существует большая доказательная база исследований, касающихся влияния курения женщины во время беременности на развитие БА у ребенка. Доказано, что курение беременных приводит к снижению функции легких у детей, связано с заболеваниями, сопровождаемыми свистящим дыханием у детей, как в первые годы жизни, так и после 16-летнего возраста (Strachan D.P. et al., 1998; Lannero E. et al., 2006; Neuman A. et al., 2012). Эти дети значимо чаще страдают БА и заболевают респираторными инфекционными болезнями. Курение матери во время беременности приводит к гиперпродукции IgE, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и лимфопролиферативный ответ у новорожденного. Это влияние может быть обусловлено развитием оксидативного стресса в дыхательных путях ребенка в результате пассивного курения в раннем постнатальном периоде. Именно поэтому меры первичной профилактики аллергических заболеваний у детей, имеющих высокий риск их развития, — это:

- предупреждение патологического течения беременности;
- сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 мес жизни;
- исключение влияния табачного дыма.

Курение — бесспорный фактор риска развития БА не только у детей, но и у подростков и взрослых. Обширное проспективное исследование, включившее 2609 детей и подростков без анамнеза БА, показало, что дети и подростки с анамнезом курения 300 сигарет и более в год имели

в 3,9 раза выше риск развития БА по сравнению с некурившими. Среди куривших подростков более высокий риск заболеть БА имели «неаллергики» по сравнению с детьми с аллергией. Было еще раз отмечено, что регулярные курильщики, имевшие контакт с табачным дымом *in utero* и в раннем детстве (курящие матери), подвержены самому высокому риску [отношение шансов (ОШ) 8,8 доверительный интервал (ДИ) 3,2–24,0] развития БА (Gilliland F.D. et al., 2006).

В популяционном исследовании R. Piipari и соавт. (2004) изучили влияние активного курения в настоящем и в прошлом (бывшие курильщики) на развитие БА у взрослых. Как оказалось, случаи заболевания БА у активных курильщиков встречали значимо чаще (ОШ 1,33, ДИ 1,00–1,77) по сравнению с лицами, никогда не курившими. Среди бывших курильщиков заболеваемость астмой была тоже в 1,5 раза выше (ОШ 1,49, ДИ 1,12–1,97). Примечательно, что у женщин влияние курения на развитие БА оказалось еще более значимым: частота развития астмы в 2,43 и 2,38 больше у курящих пациенток и бывших курильщиц соответственно. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу, что курение может быть причиной БА у взрослых с особым риском развития у женщин.

Интересна выявленная взаимосвязь между курением, в частности возрастом его начала, и разными фенотипами БА. Показано, что астма, дебютировавшая до начала курения, как правило, атопическая, а БА, дебютировавшая после начала активного курения, чаще ассоциирована с низкими показателями функции легких (Raheison C. et al., 2003).

Таким образом, как активное, так и пассивное курение способствует заболеваемости астмой, увеличивает ее тяжесть и риск развития обострений, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию.

Роль вирусов и бактерий

Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы

В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (риновирусы, метапневмовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, грипп и парагрипп), — наиболее частые провоцирующие факторы бронхообструктивного синдрома у детей. В одном из популяционных исследований было показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхолитов или

крупа, связанных с вирусной инфекцией, — предиктор повышенной БГР и атопии в последующие годы (Weiss S.T. et al., 1985). В проспективном долговременном исследовании детей, рожденных от родителей «аллергиков», были отмечены инфекции верхних дыхательных путей за 1–2 мес до начала аллергического заболевания у ребенка (Frick O.L. et al., 1979). Дети, которые перенесли инфекции нижних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, имеют по крайней мере в 3–4 раза выше риск развития синдрома свистящего дыхания (wheezing) в течение младшего школьного возраста (Sigurs N. et al., 2005; 2009). Взаимосвязь между инфекцией респираторно-синцитиальным вирусом и последующим развитием БА варьирует с возрастом и зависит от тяжести перенесенного заболевания дыхательных путей, вызванного респираторно-синцитиальным вирусом. Недавний метаанализ обнаружил, что относительный риск развития БА после инфекции респираторно-синцитиальным вирусом составил 13–22% у детей ≤5 лет, 11–27% у детей в возрасте 5–11 лет и 32% у детей в возрасте ≥12 лет (Szabo S.M. et al., 2013). В этом же метаанализе показано, что существенно чаще БА развивалась у детей с тяжелой, требующей госпитализации инфекцией, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом. Отмечено, что наличие риновирусов в период эпизодов свистящего дыхания — еще более сильный предиктор развития последующей БА. Вероятность развития БА при индуцированных вирусом свистящих хрипах у детей в возрасте до 3 лет, коррелирующих с наличием БА к 6 годам, была почти в 4 раза выше при риновирусной инфекции по сравнению с респираторно-синцитиальными вирусами (ОШ 9,8 по сравнению с 2,6); и достигала ОШ 10 для обоих вирусов, обнаруживаемых одновременно. Это предполагает более важную этиологическую роль риновирусов, чем респираторно-синцитиальных (Szabo S.M. et al., 2013; Takeyama A. et al., 2014; O’Callaghan-Gordo C. et al., 2013). Опубликованный в этом году метаанализ свидетельствует о двукратном увеличении риска развития БА у детей, перенесших риновирусную инфекцию, сопровождаемую свистящим дыханием в первые 3 года жизни, причем этот риск сохранялся и в период <10 лет и ≥10 лет (Lu L. et al., 2017).

В некоторых исследованиях показано, что ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания, предположительно на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение.

Вместе с тем один из факторов, осложняющих понимание взаимосвязи между свистящим дыханием в результате вирусного заболевания нижних дыхательных путей и последующей БА, — противоречивые результаты долговременных когортных исследований, изучающих связь между фенотипом свистящего дыхания в раннем детском возрасте и развитием БА. Некоторые дети, у которых возникает бронхообструктивный синдром в возрасте до 3 лет, имеют эти проявления и к 6 годам. Однако не у всех детей возникает персистирующий бронхообструктивный синдром. Кроме того, есть дети, у которых возник бронхообструктивный синдром к 6-летнему возрасту и которые не имели его раньше в возрасте до 3 лет. Стало быть, склонность к свистящему дыханию может быть преходящей и причины могут быть различными в разные возрастные периоды. Например, факторы, связанные с развитием бронхообструктивного синдрома в раннем возрасте до 3 лет, включают маленький калибр дыхательных путей и курение матери, тогда как факторы, ассоциированные с свистящим дыханием, развившимся после 3-летнего возраста, включают повышенный уровень IgE в сыворотке крови и отягощенный анамнез по БА у матери. Кроме того, вполне возможно, что вирусные инфекции нижних дыхательных путей не индуцируют собственно развитие БА, а, скорее, демаскируют предрасположенность к Th2-иммунному ответу, уже присутствующему в период инфекции, который позже манифестирует в виде БА. Как показывают исследования, свистящее дыхание на фоне респираторно-вирусной инфекции (респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы и особенно их сочетание) у детей первых 3 лет жизни существенно повышает риск развития детской БА в последующие годы (рис. 9, а), равно как и сенсibilизация к аэроаллергенам, появившаяся у детей первых 3 лет жизни значимо повышает риск развития детской БА, который особенно высок (ОШ=80) при сочетании с бронхообструктивным синдромом в результате острой респираторно-вирусной инфекции (рис. 9, б).

Вероятные пути развития астмы в результате респираторных вирусных инфекций

В настоящее время наиболее распространено мнение, что развитие БА в детском возрасте — многофакторный процесс, включающий генетическую предрасположенность и воздействие факторов окружающей среды, происходящий в критические моменты времени, в период развития ребенка. Эти факторы включают вирусные респираторные инфекции, задержку созревания иммунной системы и аллергическую

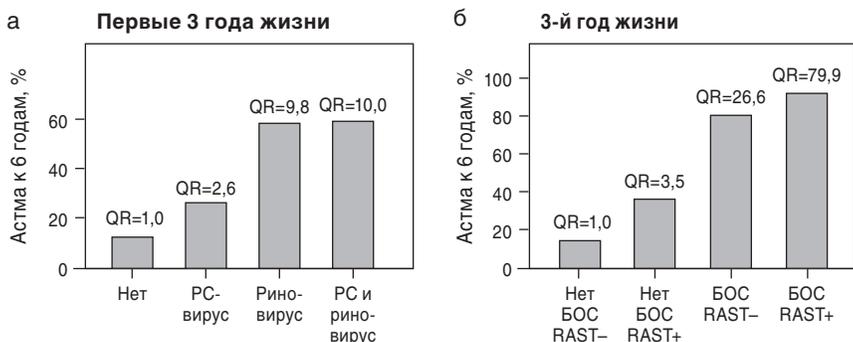


Рис. 9. а — свистящее дыхание на фоне респираторной вирусной инфекции (респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы и особенно их сочетание) у детей первых 3 лет жизни существенно повышает риск развития детской бронхиальной астмы в последующие годы (Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D. et al., 2008); б — сенсibilизация к аэроаллергенам у детей первых 3 лет жизни значительно повышает риск развития детской БА, который особенно высок при сочетании с бронхообструктивным синдромом в результате острой респираторно-вирусной инфекции (OR — отношение шансов, RAST — радиоаллергосорбентный тест) (Sly P.D., Boner A.L., Bjorksten B., Bush A. et al., 2008; Kusel M.M., de Klerk N.H., Kebabdzic T. et al., 2007)

сенсibilизацию. На сегодняшний день временная связь между этими факторами неясна. На рис. 10 представлена вероятная схема развития свистящего дыхания и БА в результате вирусной респираторной инфекции и влияния сопутствующих/отягощающих факторов. Одна из гипотез, объясняющих взаимосвязь респираторных вирусных инфекций с atopическими заболеваниями, в частности с БА, говорит о том, что в ответ на респираторные вирусы, в частности РС-вирусы, синтезируются вирус-специфические и неспецифические IgE (Bui R.H. et al., 1987; Rabatic S. et al., 1997), которые могут стимулировать экспрессию высокоаффинных рецепторов к IgE на легочных дендритных клетках. Связывание молекулой IgE двух высокоаффинных рецепторов на дендритной клетке ведет к продукции CCL28, хемокина, который антиген-неспецифическим образом рекрутирует ИЛ-13 продуцирующие Th2-клетки, которые участвуют в формировании поствирусного atopического заболевания (Cheung D.S. et al., 2010; 2012). В ряде исследований показано, что экспозиция с аллергеном в период вирусной инфекции приводит к повышенной сенсibilизации к данному аллергену и повышению БГР (Al-Garawi A.A. et al., 2009).

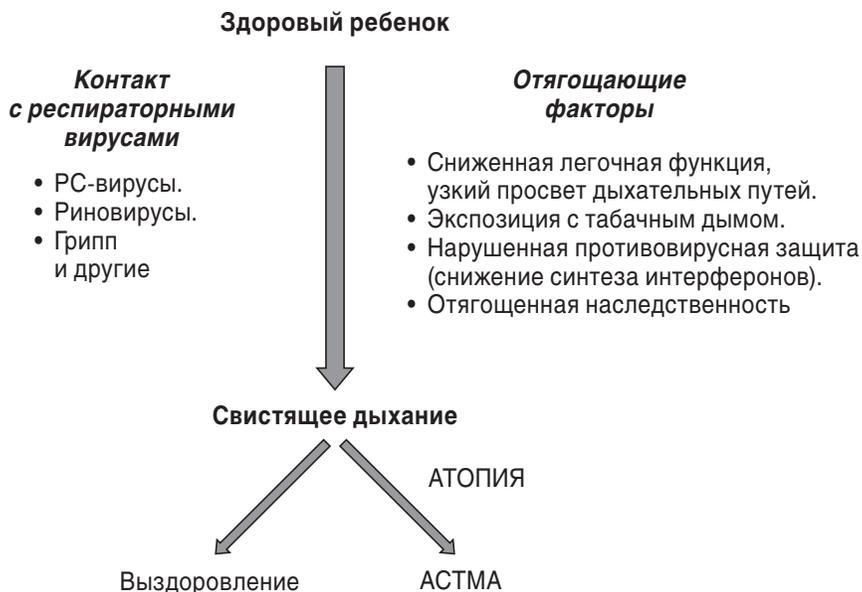


Рис. 10. Вероятная схема развития свистящего дыхания при бронхиальной астме в результате вирусной респираторной инфекции

Помимо этого, эпителиальные клетки дыхательных путей рассматривают как активных стражей и координаторов противовирусного ответа в легких. Они — основные клетки, продуцирующие интерферон (ИФН) и экспрессирующие сотни ИФН-стимулированных генов в ответ на вирусную инфекцию. ИФН-гены кодируют белки, которые ингибируют вирусную продукцию прямо или косвенно путем активации иммунных клеток, убивая пораженные вирусом клетки, а транскрипционный фактор STAT1 — ключевой регулятор экспрессии этих генов. Функциональный уровень противовирусного ответа коррелирует со степенью защиты организма, поэтому возможно, что дефицит в интерфероновом ответе делает некоторых людей восприимчивыми к вирус-индуцированному дебюту БА и (или) вирус-индуцированному обострению уже существующей БА. Данные, полученные из экспериментальных исследований на животных и из эпидемиологических исследований, свидетельствуют, что более тяжелые вирусные инфекции с большей вероятностью приводят к формированию БА (Gavala M.L. et al., 2011). Вместе с тем, хотя в некоторых исследованиях был показан дефицит в

продукции ИФН- β и ИФН- λ эпителиальными клетками больных БА в ответ на риновирусную инфекцию дыхательных путей (Wark P.A. et al., 2005; Contoli M. et al., 2006), пока нельзя определенно сказать, что дефект в ИФН-зависимом контроле вирусной репликации — основной механизм, запускающий БА или инициирующий ее обострение.

Атипичные бактерии

Бактериальные инфекции, вызванные типичными возбудителями, не связывают с развитием БА, в отличие от атипичных бактериальных инфекций, вызывающих атипичную пневмонию и связанных с *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Оба возбудителя поражают эпителий дыхательных путей, приводя зачастую к хроническому воспалению и активации локальных воспалительных реакций. Существуют доказательства, полученные с помощью полимеразной цепной реакции, что *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae* значительно чаще существуют в эпителии дыхательных путей у пациентов с персистирующей стабильной БА по сравнению со здоровыми людьми, причем их наличие у больных БА связано с увеличением тучных клеток в слизистой дыхательных путей. Другие исследования нашли связь атипичных инфекций с обострением БА (Johnston S.L. et al., 2005). Оба этих возбудителя чувствительны к макролидным антибактериальным препаратам, что во многом обуславливает продолжение исследований эффективности этих препаратов при БА. Надо сказать, что результаты этих исследований противоречивы. Рандомизированное исследование кларитромицина для лечения больных БА с субоптимальным контролем не продемонстрировало улучшения в контроле заболевания, независимо от наличия или отсутствия *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, определяемых с помощью полимеразной цепной реакции в эндобронхиальной биопсии (Sutherland E.R. et al., 2010). Другое исследование показало, что азитромицин не уменьшает частоту обострений у всех больных тяжелой БА, однако субанализ выявил больных с фенотипом неэозинофильной БА, у которых был получен эффект в результате терапии азитромицином (Brusselle G.G. et al., 2013). Только что опубликованные результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности азитромицина у 420 взрослых пациентов с неконтролируемой БА, несмотря на терапию ИГКС или ИГКС и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), (AMAZES), показали, что азитромицин (500 мг 3 раза в неделю на протяжении 48 нед) редуцирует число обострений БА (1,07 на пациента в год), по сравнению с

плацебо (1,86 на пациента в год), $p < 0,0001$. Пропорция пациентов с обострениями составила 61% в группе плацебо и 44% в группе азитромицина (Gibson P.G. et al., 2017). Кроме того, было продемонстрировано улучшение качества жизни больных, получавших дополнительную терапию азитромицином. Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов активной группы по сравнению с группой больных, получавших плацебо, была диарея. Авторы исследования делают заключение об эффективности дополнительной терапии азитромицином у взрослых больных неконтролируемой БА. Однако пока вопрос об эффективности макролидов при БА открыт, равно как и вопрос о том, за счет какого свойства (антибактериального или противовоспалительного) они оказывают эффект у больных БА. На сегодняшний день применение макролидных антибактериальных препаратов не рекомендуют для лечения БА.

Другие факторы риска

К этим факторам риска БА относят факторы, действующие во внутриутробный, перинатальный периоды и в период раннего детства. Внутриутробные факторы риска включают аномальные темпы роста плода (как высокий, так и низкий), диетические факторы, связанные с дефицитом витаминов D и E, воздействие микробных продуктов, курение родителей и стресс родителей. К перинатальным факторам риска БА относят преждевременные роды и хориоамнионит. Наконец, факторы риска, связанные с БА в ранний детский период, включают отсутствие или короткий период грудного вскармливания, ожирение, отсутствие старших братьев или сестер, применение антибактериальных препаратов и ацетаминофена.

Профессиональные вредности — важные факторы риска БА для определенных групп пациентов. Астма, индуцированная экспозицией с профессиональными вредностями, составляет до 17% всех случаев БА, возникшей во взрослом состоянии. Во многих случаях профессиональную БА относят к IgE-опосредованной аллергической БА, ибо большинство профессиональных сенсibilизаторов — аллергены, способные вызвать специфический IgE ответ. Профессиональные агенты, простые химические вещества с низкой молекулярной массой — ирританты (соли никеля, платины, изоцианаты, формальдегид и др.), могут вызывать развитие БГР и формирование БА, индуцированной ирритантами. Однако, как и во всех других случаях, повышенный риск развития БА, связанной с профессиональными вредностями, имеют люди с atopией.