

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»)

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от
повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию
медико-социальной помощи

Раздел 3. Эпидемиология. Подгруппа 3.1.2 Инфекции дыхательных путей

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЛАРИНГОТРАХЕИТА И СОПУТСТВУЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 № 7 -2024

Москва,

2024

Предисловие

1. Разработано:

1.1. В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России):

Директор – д-р мед. наук, член-корр. РАН, профессор М.Р. Хаитов

Заместитель директора по клинической работе, главный врач,

д-р мед. наук, профессор – Н.И. Ильина

2. Исполнители:

2.1. От ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России:

заведующий отделением иммунопатологии детей – канд. мед. наук

Д.Г. Чувиров,

врач аллерголог-иммунолог отделения иммунопатологии детей

– канд. мед. наук А.Г. Чувирова.

3. В настоящем документе реализованы требования Федеральных Законов Российской Федерации:

- от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- 21-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» (прин. 06.1964 18-й Генеральной ассамблеей ВМА, с попр. 2020);

- от 01.04.2016 № 200н приказа Минздрава России «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России 23.08.2016);

4. Утверждено и введено в действие – с момента утверждения.

5. Введено впервые.

Содержание

Предисловие.....	2
Введение.....	4
1. Область применения.....	6
2. Нормативные ссылки.....	7
3. Термины, обозначения и сокращения.....	9
4. Основные нормативные положения документа.....	10
4.1. Обзор литературных данных.....	10
4.1.1 Повторные эпизоды острого обструктивного ларинготрахеита с позиции современной медицины.....	10
4.1.2 Применение антилейкотриеновых препаратов при аллергических заболеваниях.....	19
4.2 Материалы и методы.....	22
4.2.1 Общая характеристика больных.....	22
4.3 Результаты.....	26
4.3.1 Антилейкотриеновые препараты в комплексном лечении детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита.....	26
Заключение.....	32
Библиография.....	33

Введение

Острый обструктивный ларингит/ларинготрахеит (ООЛТ) (МКБ 10 – J05.0) – актуальная междисциплинарная проблема. Активно проводятся исследования патогенеза, иммунопатогенеза острого ларингита (круп) и ларинготрахеита, разрабатываются стандарты лечения. Острый обструктивный ларингит/ларинготрахеит (ООЛТ) чаще встречается у детей в возрасте 1–3 лет, ведущая роль в его развитии принадлежит вирусам (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные ассоциации), способствующие формированию воспаления в подскладочном отделе гортани, что сопровождается «лающим» кашлем и стенотическим дыханием [1, 2, 3]. У 20-40% пациентов может развиваться обструкция верхних дыхательных путей [4, 5]. Рецидивирующий ларингит может сочетаться с трахеитом и обструктивным бронхитом. На практике используют термины: «стенозирующий ларинготрахеит», «стенозирующий ларинготрахеобронхит». В зарубежной литературе известен термин «wheezing» bronchitis, то есть «свистящий» бронхит. Механизмы формирования повторных эпизодов ООЛТ изучены недостаточно [1, 6]. У большинства детей эпизоды повторного ООЛТ заканчиваются до 7-летнего возраста без формирования бронхиальной астмы. Риск развития БА обычно выше при сочетании повышенного уровня IgE, сенсибилизации к пищевым, ингаляционным, бытовым аллергенам, при наличии сопутствующих заболеваний, таких как интермиттирующий и персистирующий аллергический ринит, атопический дерматит, а также аллергических заболеваний в семье, особенно со стороны матери [7, 8].

По данным зарубежных исследований бронхообструктивный синдром встречается у 40% детей раннего возраста, при рецидивирующем течении ремиссия развивается у 60–70% к возрасту 8–14 лет [9].

В представленном исследовании при отборе детей с повторным ООЛТ использована классификация МКБ-10.

Инфицированию и хронизации инфекций у детей способствуют особенности

иммунной системы и различные факторы, тропные к иммунной системе, включая экологическую обстановку, нарушения местного иммунитета, сенсибилизацию к бактериальным аллергенам и повышение частоты аллергических заболеваний.

УТВЕРЖДАЮ



Директор ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России
член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.Р. Хаитов

«16» декабря 2024 г.

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА И СОПУТСТВУЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 № 7 -2024

1. Область применения

Методические рекомендации распространяются на проблемы диагностики и лечения повторных эпизодов острого обструктивного ларинготрахеита (ООЛТ), профилактики бронхообструкции.

В документе устанавливаются возможности назначения антилейкотриеновых препаратов (алмонт) у детей с повторными ОРВИ, эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита (ООЛТ) и интермиттирующего аллергического ринита для профилактики бронхообструкции. Методические рекомендации написаны на современном уровне, с использованием результатов современных научных исследований по данной проблеме.

Методические рекомендации предназначены для учреждений ФМБА России и могут применяться в работе врачей аллергологов-иммунологов, на курсах повышения квалификации и в обучении студентов, ординаторов и аспирантов.

2. Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании и требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 924н;

- Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «аллергология и иммунология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7.11.2012 № 606н;

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России 23.08.2016);

- Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»;

- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»;

- Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);

- Государственный реестр лекарственных средств
<https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual> ;

- ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт РФ "Надлежащая клиническая практика" (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст);

- ГОСТ Р 56606-2015. Национальный стандарт РФ "Контроль технического состояния и функционирования медицинских изделий. Основные положения" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5.10.2015 № 1451-ст);

- ГОСТ Р 57501-2017. Национальный стандарт РФ "Техническое

обслуживание медицинских изделий. Требования для государственных закупок" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 08.06.2017 № 513-ст);

- Клинические рекомендации. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у детей. Союз педиатров России. 2021 г. 30с. – [Электронный ресурс] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/352>;

- Клинические рекомендации. Острый ларингит. Национальная медицинская ассоциация отоларингологов. Союз педиатров России. 2020 г.36с. – [Электронный ресурс] Доступно по: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1);

- Клинические рекомендации – Бронхит – 2021-2022-2023, 34с. (28.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ [Электронный ресурс] Доступно по: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1);

- Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021, 14.05.2019) – [Электронный ресурс] Доступно по: https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1;

- Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ -2020.-56с. [Электронный ресурс.] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1;

- Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество. Всероссийская общественная организация Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Общероссийская общественная организация Союз педиатров России. – 2021. -161с.

- Рекомендации РФМБА России 1- 2023 «Порядок разработки, изложения, представления на согласование и утверждение нормативных и методических документов, разрабатываемых научными организациями по заказу ФМБА России, в Комиссию Федерального медико-биологического агентства по рассмотрению нормативных и методических документов, разработанных при выполнении научно-

исследовательских и опытно-конструкторских работ, осуществлении научно-технической и инновационной деятельности»;

- Лицензия от 06.03.2015 № ФС-99-01-009011 на осуществление медицинской деятельности (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России);

- Положение о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, созданном в 1996 г., последняя редакция Положения о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, утверждена протоколом № 12 от 18.08.2022;

- Одобрение локального этического комитета ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (протокол № 5 от 18.03.2021).

3. Термины, обозначения и сокращения

В настоящем документе применены следующие термины, обозначения и сокращения:

АЗ	– аллергическое заболевание
АР	– аллергический ринит
АтД	– атопический дерматит
БА	– бронхиальная астма
БЛД	– бронхолегочная дисплазия
ГКС	– кортикостероиды
ЕК-клетки	– естественные киллеры
ИАР	– интермиттирующий аллергический ринит
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИГКС	– ингаляционные кортикостероиды
ИЛ-1	– интерлейкин 1
ИЛ-3	– интерлейкин 3
ИЛ-4	– интерлейкин 4
ИЛ-6	– интерлейкин 6
ИЛ-8	– интерлейкин 8

ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН- α	– интерферон-альфа
ИФН- $\alpha 2$	– интерферон-альфа 2
ИФН- γ	– интерферон-гамма
КП	– кожные пробы
ООЛТ	– острый обструктивный ларинготрахеит
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОСЛТ	– острый стенозирующий ларинготрахеит
ОФВ1	– объём форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПАР	– персистирующий аллергический ринит
ФНО- α	– фактор некроза опухоли-альфа
CD4+-клетки	– Т-лимфоциты, функционально характеризующиеся как хелперы и индукторы
CD8+-клетки	–Т-лимфоциты, функционально характеризующиеся как цитотоксические и супрессорные клетки
CD16+-клетки	– естественные киллеры
IgE	– иммуноглобулин E

4. Основные нормативные положения документа

4.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

4.1.1. ПОВТОРНЫЕ ЭПИЗОДЫ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

На сегодняшний день изучение патогенеза повторного ООЛТ у детей сохраняет свою актуальность, это междисциплинарная проблема, однако единые подходы к ведению пациентов не сформированы. Несмотря на разработку профилактических и лечебных мероприятий, повторный ООЛТ занимает прочную позицию по частоте ежегодных случаев у детей преимущественно раннего и дошкольного возраста во всём мире. Часто ООЛТ осложняет течение ОРВИ, при повторных эпизодах необходимо учитывать роль других факторов, в частности аллергической сенсibilизации. Риск развития жизнеугрожающих осложнений в виде стеноза гортани, бронхообструктивного синдрома, бронхопневмонии

обуславливает показания для стационарного лечения с учетом медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи.

В соответствии с классификацией выделяют острый обструктивный ларинготрахеит (ООЛТ). В МКБ-10 «синдром крупа» представлен диагнозом ООЛТ, «острый обструктивный ларингит» J05.0. В зарубежной литературе «синдром крупа» упоминают, как ларингит, используют термин «wheezing» (т.е. «свистящий») бронхит, также можно встретить названия laryngotracheitis и laryngotracheobronchitis, что указывает на вовлечение в процесс трахеи и бронхов. На практике ранее использовали термин: «стенозирующий ларинготрахеит». В 50-х годах XX века синдром крупа был описан при дифтерии у детей. Название «круп» происходит от английского глагола «каркать» или «хрипло кричать», термин «ложный круп» указывает на противопоставление истинному крупу, когда под голосовыми складками имеются фибриновые пленки, т.е. при дифтерии гортани. В МКБ-10 также представлены диагнозы: острый ларингит J04.0; острый обструктивный ларингит J04.0; острый ларинготрахеит J04.2; стеноз гортани J38.5.

Ложный круп (laryngitis subchordalis, false croup) – ООЛТ с преимущественной локализацией процесса в подскладочном отделе гортани. Наблюдается у детей обычно в возрасте до 5–7 лет, что связано с особенностями строения подголосового пространства: рыхлая клетчатка под голосовыми складками у маленьких детей сильно развита и легко реагирует на раздражение инфекционным агентом. Развитию стеноза способствует узость гортани у детей, лабильность нервных и сосудистых рефлексов, подвижность гортанных хрящей, рыхлый и вытянутый надгортанник у детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Пластинки щитовидного хряща сходятся под прямым углом (у взрослых он острый), голосовые связки непропорционально короткие, до 7 лет – глубина гортани превышает ее ширину. Площадь рыхлой соединительной ткани в подскладочном пространстве больше у детей раннего возраста, что повышает риски выраженности отека слизистой гортани [10].

Отек слизистой на 1 мм повышает сопротивление потоку воздуха в трахее на 50%. У детей раннего возраста отмечают особенности строения диафрагмы,

недостаточна ригидность костного каркаса грудной клетки, что способствует втяжению межреберных промежутков и других отделов при повышении сопротивления в респираторном тракте. Нужно отметить слияние рефлексогенных зон, недостаточную дифференцировку нервного аппарата и рецепторов на слизистой подскладочного пространства, что способствует развитию длительного спазма голосовой щели и стенозу гортани.

При ООЛТ в течение 1–2 дней развиваются: осиплость голоса; лающий кашель; стридорозное дыхание – втяжение уступчивых мест межреберных промежутков грудной клетки, затруднение на вдохе, требующее участия дополнительной мускулатуры в акте дыхания, звонкие свистящие шумы в фазу вдоха. Симптомы острого ларингита в зависимости от тяжести и развития стеноза гортани представлены в таблице 1. Выраженность симптомов и степень дыхательной недостаточности указывают на необходимость оказания скорой и неотложной помощи.

Таблица 1 – Симптомы острого ларингита в зависимости от тяжести заболевания [10, 11, 12, 13, 15]

Степень тяжести ларингита	Симптомы
I степень (компенсированная стадия)	<ul style="list-style-type: none"> - затруднение дыхания на вдохе, втяжение яремной ямки усиливается при беспокойстве или физической нагрузке - цианоза нет - гипоксемии нет или она незначительна ($PaO_2 > 70$ мм рт.ст.) - гиперкапнии нет - продолжительность стеноза от нескольких часов до 1–2 суток
II степень (субкомпенсированный стеноз, стадия неполной компенсации)	<ul style="list-style-type: none"> - дыхание шумное, с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры - беспокойство - периоральный цианоз - гипоксемия ($PaO_2 < 70$ мм рт.ст.) - гиперкапнии нет - явления стеноза гортани сохраняются до 3-4 дней
III степень (стадия декомпенсации)	<ul style="list-style-type: none"> - дыхание шумное, с резким втяжением всех уступчивых мест грудной клетки, западанием нижнего конца грудины - ослабление дыхательных шумов в легких - парадоксальный пульс - цианоз губ, акроцианоз - выраженное беспокойство - гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст.) - гиперкапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт.ст.) - комбинированный или только респираторный ацидоз

IV степень (асфиксия, терминальная стадия)	<ul style="list-style-type: none"> - выраженные признаки дыхательной недостаточности - дыхание поверхностное, с нарушением ритма - общий цианоз - явления капилляростаза - снижение температуры тела до нормальных или субнормальных значений - дыхание в легких едва прослушивается - тенденция к брадикардии - кома - гипоксемия ($PaO_2 < 50$ мм рт.ст.) - гиперкапния ($PaCO_2 > 70$ мм рт.ст.)
--	---

Основные принципы лечения ООЛТ включают:

- Глюкокортикостероиды – будесонид, применяемый в виде ингаляции через небулайзер в дозировке 0,5–2 мг на ингаляцию, дексаметазон или преднизолон, вводимые системно (в/м, в/в). Для нетяжелых пациентов возможен пероральный прием (дексаметазон 0,15 мг/кг; преднизолон 1,0 мг/кг). При тяжелых декомпенсированных формах стеноза гортани дексаметазон вводят внутривенно в дозе от 0,15 до 0,6 мг/кг в зависимости от тяжести стеноза 3–4 раза в сутки. Продолжительность терапии определяется динамикой состояния больного и степенью тяжести обструктивного синдрома.

- При тяжелом крупе или отсутствии кортикостероидов возможны ингаляции рацемического адреналина – 4 мл стандартного раствора (1:1000), не разводя, вместе с 100% кислородом (при наличии). Улучшение наступает через 10–30 минут. При отсутствии эффекта процедуру повторяют через 1–2 часа.

- Оксигенотерапию – при снижении сатурации крови кислородом ниже 92% проводят в кислородных палатках 100% кислородом при максимальной увлажненности теплого воздуха. Не рекомендуется применение носовых канюль или не увлажненного кислорода.

Характерный симптомокомплекс заболевания на вторые, третьи сутки от начала вирусной инфекции включает осиплость голоса, малопродуктивный кашель, сочетается с катаральными явлениями, а также интоксикацией. Анатомическое единство структуры верхних и нижних дыхательных путей обуславливает возможности распространения воспаления с вовлечением отделов глотки, а также

трахеи и бронхов. Развитие воспаления, персистенция вирусной и бактериальной инфекции, возрастные и индивидуальные особенности иммунной системы способствуют формированию повторных эпизодов ООЛТ (более 3 эпизодов в год), развитию в дальнейшем БА. У большинства детей эпизоды ООЛТ заканчиваются до 7-летнего возраста без формирования БА [13, 14].

При постановке диагноза необходимо проведение дифференциальной диагностики с рядом заболеваний:

- инородное тело в респираторном тракте;
- бактериальный трахеит (трахеобронхит);
- дифтерия;
- эпиглоттит;
- вдыхание паров едких веществ и дыма;
- переломы гортани;
- ларингомалация;
- корь;
- инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (инфекционный мононуклеоз);
- паратонзиллярный абсцесс;
- заглочный абсцесс;
- новообразования средостения (лимфома);
- ангионевротический отек

В ряде случаев при «синдроме ложного крупа» необходимо проводить дифференциальную диагностику с гастроэзофагальным рефлюксом, эпиглоттитом, острым трахеитом. Описаны случаи «синдрома крупа» у детей старше 7 лет, что может быть связано с наличием анатомических изменений гортани из-за дефектов развития. Ряд авторов указывает на возможную роль аллергического воспаления и гиперреактивности верхних дыхательных путей, факторов внешней среды и наследственной предрасположенности, однако патогенез и механизмы развития повторных эпизодов ларингита, ларинготрахеита, формирования БА изучены недостаточно.

Показано, что острый ларингит и ларинготрахеит возникает в начальном периоде ОРВИ, клинические проявления связаны с непосредственным действием вирусов (грипп, парагрипп и другие) и/или бактериальных патогенов, тропных к эпителиальным клеткам слизистых респираторного тракта. При развитии ларингита, ларинготрахеита в 45% определяют вирусно-бактериальные ассоциации, вирусы – 20%, *Mycoplasma pneumoniae* – 15%, *Chlamydia pneumoniae* – 7%, грибы (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) – 6% случаев. Среди вирусов в 13,6% определены аденовирусы, гриппа – 18,6%, парагриппа – 45%, RS-вирус – в 3% случаях [17].

ООЛТ практически в 50% случаев является осложнением течения ОРВИ. Эпидемиологическая распространённость ОРВИ у детей высока, достигает 60% среди регистрируемых инфекционных заболеваний. Многообразие вирусов, вызывающих ОРВИ и поражающих органы дыхания, их антигенная изменчивость в сочетании с возрастными особенностями иммунной системы у детей повышает актуальность проблемы и требует разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Воздействие вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, риновируса, бокавируса вызывает активацию реакций иммунного ответа на начальных этапах ОРВИ, что может смениться их угнетением. Тропность вирусов к эпителиальным клеткам верхних и нижних дыхательных путей обуславливает их повреждение, нарушение их функциональной активности, мукоцилиарного клиренса, синтеза противовоспалительных цитокинов и другие патогенетические изменения.

Ряд исследователей изучали иммунопатогенез ООЛТ. По данным Кладовой О.В. [17] при рецидивирующем крупе (обструктивный ларингит) имеет место аллергическое воспаление, повышение уровня общего IgE, ИЛ-1,3,4,6,8, ФНО-а, снижение ИФН- γ ; количества CD4⁺-клеток, ЕК-клеток (CD16⁺) и повышение CD8⁺-клеток. Отмечается несостоятельность мукоцилиарной защиты в сочетании с высокой инфицированностью детей вирусными и бактериальными патогенами. Иммунологические нарушения обосновывают проведение курсов иммуномодулирующей терапии, направленной на восстановление показателей

местного и общего иммунитета. Назначение ИФН- α 2 (Виферон в форме свечей и геля), бактериального лизата (ИРС-19) в течение 3-х и более месяцев. Авторы изучали частоту семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза бронхиальной астмы (БА) у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ) и рецидивирующим ОСЛТ в сравнении с больными БА. С помощью опросника изучен семейный анамнез случаев аллергии и БА среди родственников I–III степеней родства у 575 детей со ОСЛТ в анамнезе, 60 детей с БА и 369 детей без ОСЛТ и БА в анамнезе (контрольная группа). Дети были разделены на две группы: 458 детей с 1–3 эпизодами ОСЛТ и 117 детей с рецидивирующим ОСЛТ (4 и более эпизодов). Установлено, что частота семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза БА среди детей с 1–3 эпизодами ОСЛТ превышала соответствующие значения среди детей контрольной группы в 1,4 и 3,3 раза, среди детей с БА – в 3,2 и 7,2 раза. Количество детей с семейным анамнезом аллергии и семейным анамнезом БА среди детей с рецидивирующим ОСЛТ превышало соответствующее количество среди детей с 1–3 эпизодами ОСЛТ в 1,6 и 2,2 раза. Не выявлено существенных различий между детьми с рецидивирующим ОСЛТ и детьми с БА относительно частоты семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза БА. Авторы делают выводы, что семейный анамнез аллергии и семейный анамнез БА у детей с ОСЛТ встречается значительно чаще, чем у детей без ОСЛТ и БА. Частота семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза БА у детей с рецидивирующим ОСЛТ существенно превышает соответствующую частоту у детей с 1–3 эпизодами ОСЛТ.

30 детей получали в комплексном лечении антигистаминный препарат 2-го поколения лоратадин (Кларотадин). У 23 детей был круп со стенозом гортани 1-ой степени, у 5 – стеноз гортани 2-ой степени. на фоне обструктивного ларинготрахеита, расцененного у 7 детей, как повторный и рецидивирующий круп; у 2-х детей круп сопровождался бронхообструкцией. 20 детей контрольной группы со стенозом гортани 1–2 степени, сочетавшимся у 3 детей с бронхообструктивным синдромом, получали антигистаминный препарат 1-го поколения дифенгидрамин (Димедрол) или хлорпирамин (Супрастин). У детей, получавших Кларотадин,

отмечено клиническое улучшение и снижение уровня общего IgE, побочных явлений на фоне приема препарата не отмечалось. По данным авторов, синдром крупа чаще встречается у детей второго и третьего года жизни. При рецидивирующем крупе чаще выражено повышение общего IgE и провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-4, 6, 8), снижение ИФН-γ. В патогенезе рецидивирующего крупа может иметь место хроническое аллергическое воспаление с развитием поствоспалительного фиброза и формированием БА. Большинство больных поступали в первые 2–3 дня заболевания с симптомами стеноза гортани, у 87% наблюдалась лихорадка, симптомы интоксикации. У 100% детей отмечены гиперемия, отек слизистой ротоглотки и жалобы на боль в горле; грубый сухой кашель, осиплость голоса без продукции мокроты; у 5 детей стеноз гортани сопровождался бронхообструкцией, одышкой и свистящими сухими, в дальнейшем разнокалиберными влажными хрипами. У 2-х больных, получавших Кларотадин, и у 3-х детей контрольной группы наблюдалась эозинофилия. У 8 из 16 больных основной группы отмечалось повышение уровня IgE до $94,5 \pm 19,6$ МЕ/мл (при норме до 50 МЕ/мл). Комплексное лечение включало антигистаминные препараты в возрастных дозировках как в основной, так и в контрольной группах, щелочные ингаляции, бронхолитические, муко- и спазмолитические средства, антибактериальные препараты при смешанной вирусно-бактериальной инфекции (цефалоспорины 1 и 2 поколения, макролиды, β-лактамы антибиотики). В среднем, продолжительность лечения составила 5–7 дней. В обеих группах не назначались глюкокортикостероидные препараты. У больных, получавших антигистаминный препарат (Кларотадин), нормализация температуры наблюдалась ко 2-ым суткам – у 58%, а в контрольной группе – только у 35% детей. Симптомы интоксикации уменьшились у всех больных к 3–4 суткам приема антигистаминных препаратов в обеих группах. Симптомы ларингита купировались в основной группе через 2 суток приема антигистаминного препарата (Кларотадин) у 60%, симптомы стеноза гортани – у 65,5% детей в первые сутки, а в группе контроля – у 35% детей (симптомы ларингита) и у 55% детей – симптомы стеноза гортани купировались в первые сутки. У остальных больных улучшение в обеих группах наступало на 5–6

сутки. Уровень общего IgE через 5–6 дней приема антигистаминного препарата (Кларотадин) снизился с $94,5 \pm 19,6$ МЕ/мл до $73,3 \pm 11,3$ МЕ/мл (разница недостоверна) [16].

Признаки иммунологических нарушений при ООЛТ, ОЛТ послужили причиной исследований по назначению иммуотропных препаратов у таких больных. Кладова О.В. с соавт. [16] наблюдали 125 детей с рецидивирующим крупом (75 человек) и 50 детей с ОРВИ и стенозирующим ларинготрахеобронхитом (50 человек) в возрасте от 1 года до 14 лет [19]. Частота рецидивирования – от 3 до 35 раз. Стеноз гортани I степени наблюдали у 54 детей (72%), II степени – у 21 (28%). 50% детей лечились в стационаре и 50% – амбулаторно, получали щелочные ингаляции и антигистаминные препараты. У 90% детей отмечалась лихорадка в течение 3–4 дней. У 15% детей диагностированы острые отиты, евстахеиты, тонзиллиты, пневмонии.

Анализ иммунологических показателей выявил, что у детей отмечено снижение иммунорегуляторного индекса и количества клеток с рецепторами для ИЛ-2 (ИЛ2R⁺), цитотоксических (CD16⁺CD8⁺), активированных (HLA DR⁺) клеток, фагоцитоза в 1,6 раза; достоверное повышение уровня IgG и IgE и снижение IgA. Количество нейтрофилов и эозинофилов было повышено. Уровень сывороточного ИФН и ИФН-γ были достоверно снижены, ИФН-α был снижен в 1,5 раза. Уровень ИЛ-1α *in vivo* у детей был повышен в 13 раз, спонтанная продукция *in vitro* – в 15,4 раза, а индуцированная продукция *in vitro* достоверно снижена в 4,5 раза. Уровень ИЛ-2 *in vivo* повышен в 23,7 раза; спонтанная продукция *in vitro* – в 12,2 раза и индуцированная *in vitro* – в 5,1 раза. Уровень ИЛ-4 как *in vivo*, так и *in vitro* был выше нормы. Уровень ИЛ-6 достоверно повышен *in vivo* в 2,1 раза, *in vitro* спонтанная продукция повышена в 9 раз, а индуцированная – в 25,6 раз. Повышение уровня ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО-α было сходным.

Исследованы возможности назначения бактериальных лизатов (ИРС-19, Бронхо-мунал) в комплексном лечении острого ларингита и рецидивов ларинготрахеита, при необходимости в сочетании с антибиотиками. У детей, получавших бактериальные лизаты, быстрее купировались симптомы

интоксикации, сухой лающий кашель менялся на продуктивный с разжижением мокроты на 2–3 день терапии по сравнению с контрольной группой. При продолжении наблюдения у детей, получавших бактериальные лизаты, уменьшалось количество рецидивов по сравнению с контрольной группой.

Опубликованные в доступной литературе статьи посвящены исследованиям патогенеза, иммунопатогенеза, тактике лечения у детей с острым ларингитом, с обострениями при ООЛТ. Не найдено публикаций об отдаленных результатах и наблюдении за детьми с ООЛТ, формированием БА и разработке методов профилактики бронхообструкций. Подобное состояние проблемы обусловлено многими обстоятельствами. Несомненно, что ведущими среди них является отсутствие в педиатрической практике оценки степени предрасположенности к развитию «крупы», недостаточная разработка методов диагностики, лечения и профилактики ООЛТ.

4.1.2. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В мире наблюдается повышение заболеваемости АР, БА, АтД, и прогнозируется дальнейший рост АЗ. В 1999 г. у 30% детей в Европе диагностировали АЗ, при этом у 10% – БА [18]. В России распространенность БА в различных возрастных группах колеблется до 5–12%, контроль над течением заболевания достигается у 50%, а полный контроль – только у 20% пациентов. С 1980 по 2010 г. заболеваемость БА выросла в три раза. Появление современных методов диагностики позволило выделить эндотипы и фенотипы БА, что привело к расширению знаний о патогенезе заболевания и разработке новых препаратов для лечения, таргетной терапии. Активно внедряются методы молекулярной аллергодиагностики, показывающие наличие полисенсibilизации у пациентов, что требует назначения различных препаратов и АСИТ. Экологические проблемы, изменение климата на планете способствуют распространенности АЗ. Развитие АЗ заболеваний у детей, включая БА, относят к социальным проблемам, влияющим на качество жизни, формирование здорового поколения и требующие финансовых затрат. На лечение пациентов с БА тратят до 10% бюджета здравоохранения. У детей

при БА наблюдается ограничение физической активности, страх от ожидания приступа удушья, ночные приступы кашля, постоянный прием лекарственных препаратов, что приводит к развитию психоэмоциональных проблем и стрессовых ситуаций. К 2025 г. по прогнозу ожидается увеличение удельного веса больных БА среди городского населения. Проведение аллерго-иммунологических и эпидемиологических исследований при различных заболеваниях позволят изучить особенности изменений в иммунологическом и аллергическом статусе и разработать подходы к лечению АЗ. У детей преобладает атопический вариант БА, большое значение имеет генетическая предрасположенность. У детей с частыми ОРВИ (часто болеющие дети) в развитии заболевания могут иметь значение вирусные инфекции, выделена вирус-индуцированная БА.

При атопическом варианте БА для проведения лечения необходимо нахождение причинно-значимых аллергенов, это могут быть пыльцевые или бытовые аллергены. В средней полосе России распространены аллергены клещей домашней пыли *Dermatophagoides farinae*; *Dermatophagoides pteronissimus* и пыльцевые (пыльца деревьев, трав). Для бытовых аллергенов наибольшее значение имеют der p 1, 2, 23. Повышение специфических IgE к Der p 1, 23 указывает на риск развития БА у детей в возрасте до 5 лет. Из пыльцевых аллергенов преобладает аллергия к пыльце березы Bet v 1 (мажорный аллерген), определение специфических IgE к данному аллергену указывает на эффективный прогноз АСИТ. Bet v 2 – относится к белкам PR-10. Специфические IgE к Bet v 2 при отсутствии IgE к Bet v 1 указывают на неэффективность АСИТ.

Для пыльцевых аллергенов имеет значение сенсibilизация к злаковым травам. Определение специфических IgE к мажорным аллергенам тимофеевки Phl p 1, 5 позволяет прогнозировать эффект от проведения АСИТ. Мажорным аллергеном для пыльцы полыни является Art v 3. Другие белки являются минорными или относятся к белкам переносчикам липидов, перекрестно реагируют с белком персика Pru p 3 и лесного ореха Cor a 8.

Определение специфических IgE к грибковым аллергенам расширяет наши возможности в отношении аллергии при БА к плесневым грибам (*Alternaria*

alternata, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium glabrum*, *Aspergillus fumigatus*). Мажорным аллергеном является Alt a 1 (*Alternaria alternata*) и Aspf 1 (*Aspergillus fumigatus*), сенсibilизация к ним наиболее значима при БА. Имеет значение сочетание пищевой аллергии и АтД, особенно сенсibilизация к рыбе морепродуктам, арахису, как факторов риска для развития БА и анафилаксии у детей.

Проведенные исследования показывают роль IgE и аллергенов в патогенезе АЗ. Большое значение имеют медиаторы воспаления – лейкотриены, участвующие в развитии АР, АтД, БА, крапивницы. Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты в клетках (макрофагах, базофилах, эозинофилах, нейтрофилах) под воздействием IgE, IgG, эндотоксинов, жирных кислот. У детей дошкольного возраста обструкция верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с вирусными инфекциями (рино-синцитиальный вирус и другие) сопровождается повышением уровня лейкотриенов, который коррелирует с выраженностью кашля и обструкции. Возможно существование генетических особенностей метаболизма лейкотриенов, что объясняет индивидуальный ответ на антилейкотриеновые препараты. Антилейкотриеновые препараты появились в 1980–1990 годах и применяются при БА, АР: монтелукаст, пранлукаст (не зарегистрирован в России) и зафирлукаст. Монтелукаст и его дженерики, включая алмонт, как антагонисты рецепторов типа 1 цистеиниловых лейкотриенов респираторного тракта (сувЦТ1-рецепторов) разрешен у детей и взрослых. Выделяют три основных типа рецепторов лейкотриенов: LT1 – рецептор к LTC/D/E4, участвует в развитии бронхообструкции; LT2 – рецептор к LTC/D/E4, влияет на проницаемость сосудов; LTB4 – оказывает влияние на хемотаксис. Лейкотриены являются провоспалительными медиаторами, способствуют бронхообструкции, гиперсекреции слизи, снижению мукоцилиарного клиренса, повышают проницаемость сосудов, хемотаксис эозинофилов, дифференцировку миофибробластов при развитии субэндотелиального фиброза. Механизм действия и возможности антилейкотриеновых препаратов при БА и АР изучены в многочисленных исследованиях. Smith O.O. [9] показал, что антагонисты

рецепторов типа 1 цистеиниловых лейкотриенов являются модуляторами врожденного иммунитета, повышают активность нейтрофильных лейкоцитов в борьбе с патогенами и уменьшают воспаление [19].

У взрослых и детей школьного возраста, больных ИАР и ПАР, прием монтелукаста приводит к уменьшению симптомов ринита и конъюнктивита при сравнении с получавшими плацебо. При назначении монтелукаста (Синглон) у взрослых и детей 2–14 лет с БА наблюдали снижение количества эозинофилов в периферической крови и дыхательных путях, уменьшение бронхоспазма. В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у детей 2–5 лет с БА назначение монтелукаста в дозе 4 мг по сравнению с плацебо уменьшало выраженность дневных и ночных симптомов (кашель, хрипы, затруднение дыхания). В 8-недельном плацебо контролируемом исследовании назначение монтелукаста детям 6–14 лет с БА в дозе 5 мг приводило к повышению FEV1 до 8,71% против 4,16% по отношению к базовому уровню и снижало потребность в назначении β_2 -агонистов.

В доступной литературе не найдено исследований о возможности назначения монтелукаста у больных с повторным ООЛТ, сопутствующими аллергическими заболеваниями.

4.2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

4.2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Методические рекомендации разработаны на основании клинических данных исследований, проведенных в 2015–2020 гг. на базе отделения иммунопатологии детей (зав. отд. д.м.н. Ярцев М.Н.) [20].

Отбор детей с повторными ОРВИ, ООЛТ и ИАР был проведен согласно МКБ-10 [6] и разработанной анкете-опроснику. В остром периоде ОРВИ дети наблюдались и проходили лечение по месту жительства у педиатра, при ООЛТ с симптомами стеноза гортани были госпитализированы. Дети осмотрены педиатром, ЛОР-врачом, исключена патология трахеи и гортани. При рецидивах ООЛТ (3–8 эпизодов в год) дети были направлены на консультацию аллерголога-иммунолога вне острого периода.

До обращения к аллергологу-иммунологу у детей был диагностирован острый обструктивный ларинготрахеит (ООЛТ), они наблюдались у ЛОР-врача и педиатра не менее 1 года по месту жительства. Диагноз ООЛТ был поставлен ЛОР-врачом в соответствии с рекомендациями. Обследование и мониторинг таких детей важны и актуальны. При дальнейшем наблюдении при повторном ООЛТ I степени у пациентов не отмечено выраженного стеноза гортани, дети лечились амбулаторно, присоединились повторные ОРВИ, 6–12 раз в год (острая инфекция респираторного тракта, проявляющаяся катаральным воспалением верхних дыхательных путей, протекающая с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности). При обострении ООЛТ, сопровождающемся характерными клиническими проявлениями, ЛОР-врачом поставлен диагноз острого обструктивного ларинготрахеита (ООЛТ I степени), с частотой 3–8 раз в год, отмечался грубый кашель, осиплость голоса, без выраженного стеноза гортани и дыхательной недостаточности. ОРВИ могут сопровождаться следующими нозологическими формами: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый ларингофарингит. Симптомы ОРВИ могут продолжаться в среднем до 10–14 дней. Дети продолжали лечение в острый период у педиатра, вне острого периода были направлены к аллергологу-иммунологу.

Уточненные критерии включения в исследование:

- дети в возрасте 3–9 лет на начало наблюдения с повторным ООЛТ I степени (3–8 эпизодов в год);
- ООЛТ I и II степени в анамнезе;
- давность заболевания более 1 года;
- частота ОРВИ 6–12 раз в год.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- дети с первичными иммунодефицитами;
- дети, с тяжёлыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (геморрагический синдром, диабет, заболевания печени,

эндокринной системы, почек и других внутренних органов; аутоиммунные заболевания, активная и латентная форма туберкулеза);

- дети с тяжёлыми АЗ (тяжелая персистирующая бронхиальная астма, атопический дерматит тяжелого течения, аллергический ринит тяжелой степени тяжести, полипоз носа II-IV степени);

- дети с ИВЛ в период новорожденности, БЛД;

- дети с аномалиями строения гортани;

- дети с диагностированным гастроэзофагеальным рефлюксом;

- дети, получавшие иммуностропные препараты 6 предыдущих месяцев;

- дети с психоневрологическими заболеваниями.

Для изучения патогенеза и выработки алгоритма лечения отобраны 60 детей с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР (32 мальчика и 28 девочек) в возрасте 3–9 лет (60 – в возрасте 3–6 лет (средний возраст $5,2 \pm 0,7$) наблюдались в течение 3-х лет и были рандомизированно разделены на 2 группы, на Ia и Ib группу. В Ia группе с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР диагностирован у 30 (100%) детей ИАР. В Ib группе – 30 детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР, у 30 (100%) диагностирован ИАР. Тяжесть ИАР – у 60 детей легкая степень. Диагноз поставлен впервые при обращении в клинику, согласно рекомендациям.

Группы были сходны по полу, возрасту и выраженности клинических проявлений, получали лечение: туалет носа (водно-солевые промывания), левоцетиризин (1 степень) в каплях в возрастной дозировке (1,25 мг x 2 раза в день), по показаниям (2 степень) добавляли назальные ГКС (мометазон спрей назальный дозированный 50 мкг./доза) в возрастных дозировках под контролем симптомов АР. Ib группа дополнительно получала монтелукаст (алмонт) курсами 1–3 месяца в год) в возрастных дозировках под контролем симптомов АР.

У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР, наблюдавшихся и получавших лечение в течение 3-х лет, диагностировали атопическую интермиттирующую БА легкого течения, результаты ФВД были изменены (снижение скорости воздушного потока по бронхам мелкого калибра и среднего калибра в период обострения). Дети

с БА получали низкие дозы ИГКС (флутиказона пропионат), монтелукаст курсами, в возрастных дозировках по показаниям для достижения контроля.

Обследование включало лабораторные и инструментальные методы: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (по показаниям), общий анализ мочи, риноцитограмма, передняя риноскопия, ФВД (по показаниям).

Аллергологическое обследование всех пациентов включало следующие диагностические подходы:

- сбор аллергологического анамнеза;
- кожное тестирование с аллергенами при помощи prick-тестов;
- определение общего и специфических IgE.

Prick-тесты со стандартными аллергенами проводили при наличии аллергологического анамнеза (риносинусопатия, аллергический ринит, кожные высыпания и т.д.) и при повышении общего IgE. Были собраны семейный аллергологический анамнез и данные о ближайших родственниках (выписки из амбулаторных карт).

Общий IgE в сыворотке крови определяли стандартным методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы «ХЕМА», Россия. Для определения специфических IgE методом ИФА применяли тест-системы фирмы (ImmunoCAP, HVD) по инструкции.

Клинический анализ крови проводили по показаниям для мониторинга за состоянием ребенка. Общий и специфические IgE определяли на начало наблюдения, далее каждые 6–12 месяцев по показаниям.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили по показаниям на начало наблюдения, далее через 6–12 месяцев.

Риноцитограмму и переднюю риноскопию делали у детей с аллергическим ринитом на начало наблюдения, далее по показаниям.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ «Statistica 6,0». Использованы параметрический статистический анализ с определением критериев достоверности по Стьюденту и интервальной оценки

квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию χ^2 .

4.3. РЕЗУЛЬТАТЫ

4.3.1. АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОСТРОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА

В таблице 1 представлена сенсibilизация у пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР.

Таблица 1 – Специфическая сенсibilизация у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ИАР (prick-тесты)

Показатели	Дети с ООЛТ, ОРВИ и ИАР, n=60 количество (% случаев)
Сенсibilизация к Dermatophagoides pteronissinus и Dermatophagoides farinae	4 (6,6%)
Сенсibilизация к пыльце деревьев	60 (100%)
Сенсibilизация к пыльце злаков	5 (8,3%)
Сенсibilизация к пыльце сорных трав	–
Сенсibilизация к эпидермису кошки	8 (13,3%)
Сенсibilизация к эпидермису собаки	6 (10%)

Причинно-значимыми аллергенами является пыльца деревьев. Сенсibilизация к другим аллергенам зафиксирована у небольшого количества пациентов, эти аллергены не являются причинно-значимыми, у пациентов не отмечено клинических симптомов в период цветения злаков.

У больных с ИАР с сенсibilизацией к пыльце деревьев, в период цветения наблюдаются: заложенность носа, ринорея, чихание.

В таблице 2 показан уровень специфических IgE у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ИАР. Высокий уровень специфических IgE наблюдается к пыльце деревьев. Сенсibilизация к другим аллергенам не была выраженной и не сопровождалась на начало наблюдения клиническими симптомами.

Таблица 2 – Специфические IgE у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ИАР

Показатели	Специфические IgE кЕд/л, n=40 (КСП+)
Сенсибилизация к <i>Dermatophagoides pteronissinus</i>	0,65 – 0,8
Сенсибилизация к <i>Dermatophagoides farinae</i>	0,35 – 0,8
Сенсибилизация к пыльце деревьев (береза, ольха, лещина)	0,9 – 9,6
Сенсибилизация к пыльце злаков (тимофеевка, овсяница, ежа)	0,35 – 1,2
Сенсибилизация к эпидермису кошки	0,35 – 1,4
Сенсибилизация к эпидермису собаки	0,35 – 1,2

На рисунке 1 показано количество детей с сенсибилизацией к причинно-значимым аллергенам. В Ia и Ib группе у всех детей (100%) определена сенсибилизация к пыльце деревьев.

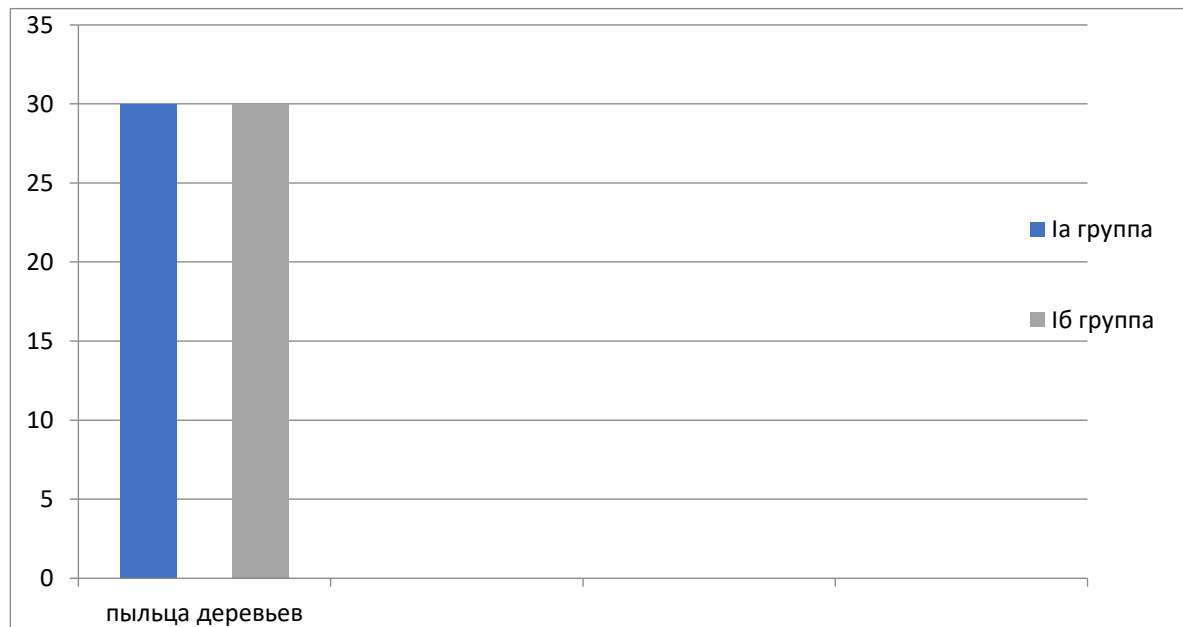


Рисунок 1 – Количество детей с сенсибилизацией к причинно-значимым аллергенам в Ia и Ib группах с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР по результатам КСП

В таблице 3 представлен уровень общего IgE, частота повторного ООЛТ и ОРВИ без деления на группы. На 3-ем году наблюдения и лечения частота ОРВИ и ООЛТ снижаются.

Таблица 3 – Уровень общего IgE (МЕ/мл) и показатели у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР за 3 года наблюдения.

Показатели	Дети с повторным ООЛТ, ОРВИ, ИАР
IgE (МЕ/мл)	70–300
Частота ОРВИ в 1-ый год	6–12
Частота ОРВИ в 3-ий год	3–6
Частота ООЛТ в 1-ый год	3–8
Частота ООЛТ в 3-ий год	3–5

На рисунке 2 представлены клинические результаты пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР после 3-х лет наблюдения и лечения.

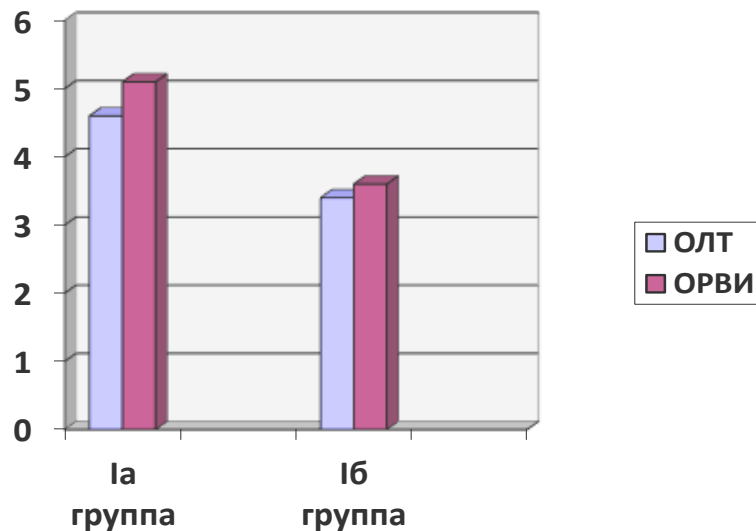


Рисунок 2 – Частота повторного ООЛТ и ОРВИ у одного пациента за 3-ий год наблюдения

Частота эпизодов ООЛТ на 3-ем году наблюдения была ниже у детей Ib группы ($3,4 \pm 0,35$ эпизодов у 1 больного в год), при сравнении с Ia группой ($4,6 \pm 0,4$ эпизодов) ($p < 0,05$). На начало наблюдения у всех детей ОРВИ сопровождалось повышением температуры до 38°C , катаральными явлениями; частота колебалась от 6 до 12 раз в год. На 3-ем году наблюдения частота ОРВИ в Ib группе составляла $3,6 \pm 0,4$ раз в год у ребенка и была достоверно ниже, чем у детей, не получавших монтелукаст в Ia группе - $5,1 \pm 0,7$ эпизодов ОРВИ соответственно ($p < 0,05$)

В таблице 4 показано распределение детей с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР на 3-ем году наблюдения и лечения с учетом клинических проявлений и нозологических форм заболеваний.

Таблица 4 – Количество детей с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР или с бронхиальной астмой через 3 года лечения

Группы детей	Дети с повторным ОРВИ, ИАР и БА	Дети с повторным ОРВИ, ИАР, без эпизодов ООЛТ
Ia группа, n=30	7 (23%)	6 (20%)
Iб группа, получавшие монтелукаст, n=30	3 (10%)*	12 (40%)

* $p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$

В результате проводимого лечения число детей без эпизодов ООЛТ достоверно выше в Iб группе – 12 (40%) по сравнению с группой Ia – 6 (20%) ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$). Число детей с повторным ООЛТ, ОРВИ, ИАР и развитием БА достоверно выше в Ia группе – 7(23%) в сравнении со Iб группой, получавшей монтелукаст – 3 (10%) ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$). Обострения БА наблюдали после ОРВИ и в период цветения при поллинозе. Дифференциальный диагноз проводили, используя соответствующие рекомендации [21].

После установления диагноза атопической, интермиттирующей БА легкого течения дети Ia группы и Iб группы получали соответствующее лечение, (подраздел 4.2 «Материалы и методы»).

В таблице 5 представлена схема лечения ИАР, проводимого у детей с повторными ООЛТ, ОРВИ за 3 года наблюдения. Препараты для лечения были назначены в возрастных дозировках под контролем симптомов ИАР. Диагностирован ИАР легкого течения, при обострении на 1-ом году наблюдения был назначен антигистаминный препарат, (подраздел 4.2 «Материалы и методы»).

Таблица 5 – Схема лечения детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР за 3 года наблюдения

Группы детей	Антилейкотриеновые препараты	Системные антигистаминные препараты	Интраназальные глюкокортикостероиды
Ia группа			
1-ый год наблюдения	–	+	–
2-ой год наблюдения	–	+	+
3-ий год наблюдения	–	+	+

Iб группа			
1-ый год наблюдения	+	+	–
2-ой год наблюдения	+	+	–
3-ий год наблюдения	+	+	+

При усилении симптомов ИАР (жалобы на чихание, заложенность носа) к системному антигистаминному препарату (левоцетиризин) был добавлен интраназальный кортикостероид (мометазон) в Ia группе на 2-ом году, а в Iб группе позже, на 3-ем году наблюдения. 30 пациентов Iб группы продолжали получать монтелукаст в течение 3-х лет в комплексном лечении. Длительность назначения препаратов определяли под контролем симптомов заболевания (подраздел 4.2 «Материалы и методы»). Использование визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки состояния у детей 3–6 лет затруднено.

В таблице 6 показана оценка назальных симптомов и потребности в медикаментах у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР.

Таблица 6 – Оценка назальных симптомов и потребности в медикаментах

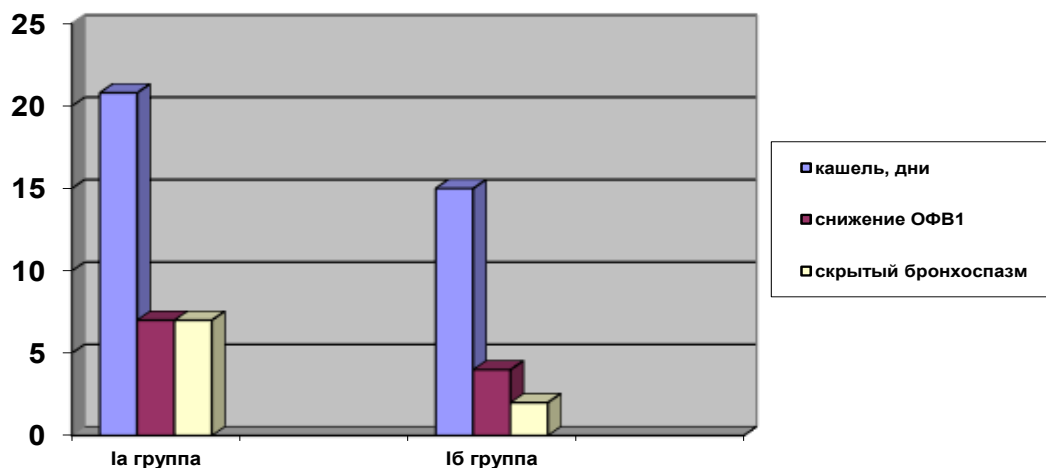
Группы детей	1-ый год наблюдения	3-ий год наблюдения
<i>Ia группа</i>		
<i>Оценка назальных симптомов (баллы)</i>		
Чихание	1,1±0,09	0,7±0,08*
Водянистые выделения	1,2±0,3	0,9±0,1
Заложенность носа	1,6±0,4	1,5±0,3
Суммарный балл	2,5±0,4	1,9±0,2
Потребность в медикаментах (баллы)	0,9±0,08	1,8±0,1*
<i>Iб группа, получавшая монтелукаст</i>		
<i>Оценка назальных симптомов (баллы)</i>		
Чихание	1,2±0,07	0,6±0,05*
Водянистые выделения	1,3±0,2	0,9±0,06*
Заложенность носа	1,5±0,26	1,1±0,1
Суммарный балл	1,1±0,09	1,2±0,08**
Потребность в медикаментах (баллы)	1,2±0,32	1,3±0,2* *

* $p < 0,05$ в группе; ** $p < 0,05$ – разница достоверна при сравнении результатов Ia и Iб группы

Через 3 года наблюдения и лечения в Ia группе наблюдается снижение выраженности симптома чихания и нарастает потребность в медикаментах ($p < 0,05$).

В Iб группе снижается выраженность симптома чихания и интенсивности ринореи ($p<0,05$). Увеличение потребности в медикаментах (назначен мометазон спрей назальный дозированный 50 мкг/доза) наблюдали у 8 (26,6%) пациентов Iб группы и у 25 детей Ia группы, при оценке в баллах разница достоверна ($p<0,05$).

На рисунке 3 представлена динамика клинико-лабораторных показателей у детей Iб и Ia группы с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР.



Обозначения (в цвете): кашель – количество дней; снижение ОФВ1 – количество детей с БА; скрытый бронхоспазм – количество детей.

Рисунок 3 – Клинико-лабораторные показатели у детей Ia и Iб групп

Число эпизодов ООЛТ у больного на 3-ем году в Ia группе, не получавшей монтелукаст, было $4,5\pm 0,4$; в Iб группе – $3,4\pm 0,3$, разница достоверна ($p<0,05$). Продолжительность кашля при ОРВИ составила в Ia группе – $20,8\pm 0,9$; в Iб группе, получавшей монтелукаст – $15,2\pm 1,5$ дней, разница достоверна ($p<0,05$).

Число детей со снижением ОФВ1 ниже нормы было в Ia группе – у 7 (23,3%), а в Iб группе – у 3 (10%) детей, разница достоверна ($\chi^2>3,8$; $p<0,05$) при обострении БА. Количество детей с положительной пробой на «скрытый бронхоспазм» через 3 года составляло в Ia группе – 8 (26,6%), в Iб группе – 3 (10%), разница достоверна ($\chi^2>3,8$; $p<0,05$). Положительная проба на скрытый бронхоспазм указывает на риск формирования БА.

Заключение

Необходимо своевременное проведение дифференциальной диагностики и выбор правильной тактики ведения детей с повторными ОРВИ, ООЛТ. Респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, коронавирусы, энтеровирусы могут быть триггерными факторами и вызывать обструкцию дыхательных путей [9]. Вирусы уменьшают тонус гладкой мускулатуры, мукоцилиарный клиренс, повреждают слизистые, способствуют формированию хронического воспаления, воздействия аллергенов и синтезу ИЛ-4, ИЛ-5, IgE [22]. Патогенез ООЛТ у детей без АЗ требует дальнейшего изучения. Программа лечения ООЛТ включает ингаляционные кортикостероидные препараты, симптоматическую терапию.

У обследованных детей с повторными эпизодами ОРВИ, ООЛТ в сочетании с ИАР выявлена сенсibilизация к различным группам аллергенов (к пыльцевым, бытовым), что необходимо учитывать при разработке тактики лечения. Таким образом, необходимо рассматривать в патогенезе ООЛТ наряду с вирусной инфекцией, существенную роль аллергической сенсibilизации.

Назначение монтелукаста (алмонт) в лечении повторных эпизодов ОРВИ, ООЛТ при наличии аллергической сенсibilизации и ИАР приводит к уменьшению числа эпизодов ООЛТ, длительности кашля у детей. Через 3 года наблюдения развитие БА диагностировали у 7 (23%) детей с повторными эпизодами ОРВИ, ООЛТ, не получавших монтелукаст, и у 3 (10%) детей, получавших монтелукаст. Полученные результаты согласуются с исследованиями, показавшими, что антагонисты рецепторов типа 1 цистеиниловых лейкотриенов являются модуляторами врожденного иммунитета, повышают активность нейтрофильных лейкоцитов в борьбе с патогенами и уменьшают воспаление [19]. Нежелательные явления при назначении монтелукаста в ходе проведения исследования зарегистрированы не были. Таким образом, назначение монтелукаста в комплексном лечении у детей с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР, контроль за пациентами способствует уменьшению аллергического воспаления, частоты ларинготрахеита, что имеет большое социальное значение.

Библиография

- [1] Геппе Н.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. / Геппе Н.А., Колосова Н.Г. //Фарматека. – 2013. - № 15(268). - С.40-43.
- [2] Когут Т.А. Стенозирующий ларингит у детей. / Когут Т.А., Емеличева Л.Г., Ратынская Н.В. //Учебное пособие. – Ярославль, 2013. - С.39.
- [3] Wall SR. The viral aetiology of croup and recurrent croup. /Wat D., Spiller OB., Gelder CM., Kotelha S., Doull TJ. //Arch. Dis. Child. – 2000. –may 94(5). –P.359-60.
- [4] Fitzgerald D.A Croup: assessment and evidence-based management. /Fitzgerald D.A., Kilham H.A. //MJA. – 2003. – 179(7). - P.372-377.
- [5] Jartti T. Respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. /Lehtinen P., Vuorinen T. //Emerg. Infect Dis. – 2004. – v.10 – P. 1995- 2101.
- [6] Царькова С.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. 10 вопросов специалисту. // Поликлиника. Инфекционные болезни органов дыхания. Спецвыпуск. – 2015. - № 2. - С.14-19.
- [7] Cevhertas L Advances and recent developments in asthma in 2020./Ogulur I., Maurer D.J., Burla D. Ding M., Jansen K., Koch J., Liu Ch., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzilowska U., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Ya., Agache I., Akdis M., Akdis C. //Allergy. – 2020. – v.75 (12). –P.3123-3146. DOI: 10.1111/all.14607.
- [8] Stevenson J. Relationship between behavior and asthma in children with atopic dermatitis. //Psychosom. Med. – 2003. – v.65. – P.971-5.
- [9] Smith OO. Late expression and persistence of leukotriene C4(LTR4) in upper respiratory secretions in infants with respiratory syncytial viral (RSV) bronchiolitis. / Smith OO, Brooker RJ, Ismail SK // Eur. Respir. J. - 2000. – 16. - 198S. Abstract.
- [10] Бирс Марк Х. The Merk manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение /под ред. Бирс Марк Х./пер. с англ. Под ред. Чучалина А.Г.//М.:Литтера. - 2011.-900 с.
- [11] Чучалин А.Г. Респираторная медицина /под ред. Чучалина А.Г.//М.: ГЭОТАР -Медиа. – 2007. – 600 с.

- [12] Rajapaksa S. Croup. Assessment and management. /Rajapaksa S., Starr M. //Austrian Family Physician. 2010. - v. 39, №5. – P 68-82.
- [13] Lemanske RF. Rhinovirus illness during infancy predict subsequent childhood wheezing. /Jacson DJ., Gangnon RE. //J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – v.116 – P. 571-7.
- [14] Jedrychowski W. Early wheezing phenotypes and cognitive development of 3-yr-old. Community-recruited birth cohort study. /Perera FP, Jancowski J., Maugery U., Mrozek-Budzyn D., Mroz E., Flak E., Skarupa A., Edwards S., Lisowska-Miszczuk I. //Pediater. Allergy Immunol. – 2010, - v.21. – P. 550-556.
- [15] Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. //Фарматека.- 2013. - № 15(268). - С.40-43.
- [16] Харламова Ф.С. Патогенетическое обоснование и преимущества терапии ОРЗ с синдромом крупа у детей кларотадином. / Харламова Ф.С., Крылатых В.Ю., Легкова Т.П., Фельдфикс М.В., Кремезная М.В., Учайкин В.Ф. //Детские инфекции. – 2003. - № 1. - С.36-40.
- [17] Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей. Диссерт. на соискание степени доктора мед. наук, Москва, 2004.
- [18] European Allergy White Paper. Research, Epidemiology. Public Health; //Brussels. – 1999. – P.12 -24.
- [19] Theron AJ. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. /Steel HC., Trinfinger GR., Gravett CM., Anderson R., Feldman C. //J. Immunol, Res. – 2014. 2014:608930 Epub 2014. –May, 25.
- [20] Чувирова А.Г. Антилейкотриеновые препараты у детей в комплексном лечении ларинготрахеита для профилактики бронхообструкции. / Ярцев М.Н.// Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021.- том 64. - №1. – С.44-52.
- [21] Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. //Педиатрия. – 2005. - № 4. - С.94-105.
- [22] Volovitz B. Release of leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection. /Volovitz B., Faden H., Ogra PL.//N Engl J Med. – 1988.–112. –P.218-222.

Библиографические данные

УДК 615.2.03

МКС 07.100.10

Ключевые слова: аллергическая сенсibilизация, аллергодиагностика, острый ларинготрахеит, острый обструктивный ларингит, бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром, антилейкотриеновые препараты.

Список исполнителей

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России)**

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

Раздел 3. Эпидемиология. Подгруппа 3.1.2 Инфекции дыхательных путей

**СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С
РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ И СОПУТСТВУЮЩИМИ
АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 № 4 -2024

Заместитель директора по клинической работе,
главный врач, д-р мед. наук, профессор



Н.И. Ильина

Исполнители:

заведующий отделением

иммунопатологии детей, канд. мед. наук

врач аллерголог-иммунолог отделения

иммунопатологии детей, канд. мед. наук



Д.Г. Чувиров



А.Г. Чувирова