

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

Сучасні підходи до діагностики бронхіальної астми у дітей

Бронхіальна астма (БА) у дітей залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем педіатрії, що зумовлено її поширеністю, суттєвим впливом на якість життя хворих та значними економічними втратами. За даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дитячого населення – від 5 до 10%. В Україні протягом останніх років, за даними офіційної статистики МОЗ України, цей показник становив від 0,60 до 0,56%. Це свідчить про проблему гіподіагностики захворювання в нашій країні.

Власні дослідження повідомляють, що між початком перших симптомів БА та встановленням діагнозу в 45,0% випадків проходить 5-7 років. Несвоєчасна верифікація діагнозу БА у пацієнтів дитячого віку в подальшому визначає несприятливий прогноз її перебігу з розвитком тяжких форм захворювання та ранню інвалідизацію дітей. Так, щорічно в Україні до 300 дітей стають інвалідами через це захворювання (за офіційними даними 2011 року, 3784 дітей-інвалідів – через БА, серед них у 332 дітей уперше встановлена інвалідність).

Діагностика БА у пацієнтів дитячого віку заснована на даних анамнезу, характерних скаргах, розпізнаванні епізодичних респіраторних симптомів і ознак захворювання, а також даних додаткових досліджень (рис.). Слід зазначити, що сьогодні з позицій доказової медицини не визначено золотого стандарту для рекомендацій щодо того, як поставити діагноз БА у дітей. Клінічна картина захворювання відрізняється в різних вікових групах, і тому вибір методів діагностики має ґрунтуватися на вікових особливостях. Насамперед це стосується дітей раннього віку. Саме цей віковий період є найбільш важким у верифікації діагнозу БА. З одного боку, розвитку бронхіальної обструкції сприяють анатомо-фізіологічні особливості респіраторного тракту, серед яких найбільш важливими є вузькість дихальних шляхів, перевага вазосекреторного компонента в розвитку запального процесу. З іншого – багато патологічних станів та захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції, кашлем, свистячим диханням, ускладнюють диференційну діагностику БА.

З клінічної точки зору дуже важливим є відокремлення дітей, які складають групу ризику з формування БА чотирьох wheezing-фенотипів. Враховуючи, що wheezing

(свистяче дихання) є гетерогенним і відображає різні обструктивні стани у дітей із різним ризиком та прогнозами, виділяють такі wheezing-фенотипи: транзиторний, персистуючий, неатопічний, тяжка інтермітуюча обструкція.

Транзиторний wheezing спостерігається в перші три роки життя, що частіше пов'язано з низькими показниками легеневої функції при народженні та з впливом тютюнопаління батьків. Крім того, у більшості дітей наявність wheezing до 6-річного віку може свідчити про малий діаметр дихальних шляхів або бути індикатором «надмірної запальної відповіді» на інфекційний чинник (інфекція індукує більш інтенсивне запалення порівняно з дією алергенів).

Неатопічний wheezing або його персистуючий ранній початок характеризуються астматичними симптомами, що асоційовані з гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ) і відсутні поза їх епізодами. Цей wheezing-фенотип спостерігається у дітей, які не мають ознак atopії, у тому числі в сімейному анамнезі. Етіологічним чинником свистячих хрипів у дітей до 2 років частіше є респіраторно-синцитіальний вірус.

Діти з персистуючою wheezing-астмою (або пізнім її початком) мають астматичні симптоми, що спостерігаються упродовж дитинства й поєднуються з такими ознаками: клінічні прояви atopії (екзема, алергічний риніт, кон'юнктивіт, харчова алергія), еозинофілія та/або підвищений рівень загального IgE у крові; IgE-опосередкована сенсibilізація до харчових алергенів у перші роки життя та до інгаляційних алергенів у більш старшому віці (при високому рівні експозиції побутових алергенів у домашніх умовах); наявність БА у батьків. Тяжка інтермітуюча обструкція характеризується нечастими

їх епізодами, які поєднуються з мінімальною захворюваністю в періоди між респіраторними захворюваннями та характерними проявами atopії.

Частота рецидивів wheezing найбільш висока у дітей першого року життя. Однак початок симптомів у неонатальному періоді, що поєднуються з недостатнім приростом ваги; хрипи, які пов'язані з блюванням, ознаками вогнищового ураження легень або серцево-судинної патології, вказують на альтернативний діагноз і потребують додаткового обстеження.

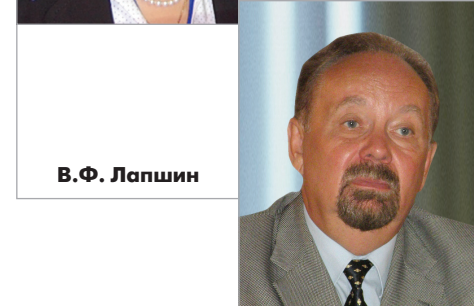
Приблизно 40% дітей раннього віку мають, як мінімум, один епізод астматичних симптомів (свистячі хрипи, кашель або диспное), але лише в 30% дітей дошкільного віку з рецидивним бронхообструктивним синдромом формується БА до шкільного віку.

Згідно із сучасними епідеміологічними дослідженнями та міжнародними регламентуючими документами не існує валідних діагностичних критеріїв для верифікації БА у дітей раннього віку, а діагностика захворювання базується лише на клінічних ознаках. Такі симптоми, як частий wheezing (більше ніж 1 раз на місяць); кашель або свистячі хрипи, які пов'язані з активністю дитини; нічний кашель поза епізодами ГРВІ; відсутність сезонності wheezing та збереження симптомів після 3-річного віку вказують на високу вірогідність БА у дітей.

Пропонується застосовувати так званий asthma predictive index (API), який включає великі (наявність БА у батьків, atopічний дерматит) та малі фактори ризику (алергічний риніт, $\geq 4\%$ еозинофілів у периферичній крові, wheezing поза



Т.Р. Уманець



В.Ф. Лапшин

епізодами ГРВІ), поєднання яких із певною вірогідністю визначає ризик формування БА у дітей. Пізніше був запропонований модифікований API, який включає додатково до великого фактора ще сенсibilізацію не менш ніж до одного аероалергену та заміну алергічного риніту, як малого фактора ризику, на харчову алергію (молоко, яйця або горіхи). За наявності ≥ 3 епізодів свистячих хрипів у дітей до 3 років та одного великого або двох малих факторів ризику прогноують вірогідність формування у них БА.

Проведені дослідження демонструють, що 3-річні діти з позитивним API мають 77% шансів захворіти на БА у віці 6-13 років. Відповідно у дітей із негативним API лише у <3% формується БА до шкільного віку.

Вірогідність діагнозу БА у дітей збільшується, якщо в анамнезі є вказівка на обтяжений за алергічними захворюваннями сімейний анамнез, супутні прояви atopії (алергічний риніт, atopічний дерматит), харчову алергію, періодичність виникнення симптомів, які найчастіше підсилюються вночі і під ранок; сезонну варіабельність симптомів і виникнення загострень, спровокованих дією тригерних факторів (фізичне навантаження, ГРВІ, тютюнопаління, контакт з алергенами, зміна погодних умов, сміх, плач); високу ефективність пробної бронхолітичної і протизапальної терапії впродовж не менш 8-12 тиж лікування.

Таблиця. Клінічні ознаки альтернативних діагнозів у дітей із синдромом wheezing

Перинатальний та сімейний анамнез	Можливий діагноз
Симптоми, що з'явилися з народження, або були перинатальні проблеми легень	Муковісцидоз, хронічні захворювання легень недоношених, циліарна дискінезія, аномалії розвитку
Сімейний анамнез рідкісного захворювання органів дихання, грудної клітки	Муковісцидоз, нервово-м'язові розлади
Важкі захворювання верхніх дихальних шляхів	Імунодефіцитні стани, циліарна дискінезія
Симптоми і ознаки	
Стійкий вологий кашель	Муковісцидоз, бронхоектази, зтяжний бронхіт, періодична аспірація, імунодефіцитні стани, циліарна дискінезія
Надмірне блювання	Гастроєзофагеальний рефлюкс (\pm аспірація)
Дисфагія	Проблеми з ковтанням (\pm аспірація)
Ядуха із запамороченням і периферичні поколювання	Гіпервентиляція/напади паніки
Стридор на вдиху	Патологія трахеї або гортані
Аномальний голос чи плач	Захворювання гортані
Осередкові ознаки в грудній клітці	Розвиток аномалій, постінфекційний синдром, бронхоектази, туберкульоз
Синдром барабаних паличок	Муковісцидоз, бронхоектази
Дослідження	
Осередкові або стійкі рентгенологічні зміни	Аномалії, пов'язані з розвитком, муковісцидоз, постінфекційні розлади, періодична аспірація, вдихання чужорідного тіла, бронхоектази, туберкульоз



Рис. Алгоритм діагностики БА у дітей

Найбільш характерними респіраторними симптомами у разі БА у дітей є: епізоди задишки з утрудненням під час видиху, сухі свистячі дистанційні хрипи, кашель, який може посилюватися вночі або зранку, відчуття стиснення в грудях. Клінічними еквівалентами типового нападу ядухи можуть бути епізоди утрудненого свистячого дихання з подовженим видихом; нападopodobний, переважно нічний, сухий кашель як основний симптом, який призводить до гострого здуття легень без вираженої задишки (кашльовий варіант БА). Респіраторні симптоми БА не є патогномонічними для цього захворювання і можуть бути за інших станів та захворювань, що потребує виключення альтернативного діагнозу.

Клінічні симптоми, які вказують на альтернативний діагноз, представлено в таблиці.

Характерними ознаками БА під час огляду дитини є: експіраторна задишка (у дітей раннього віку – змішана з переважанням експіраторного компонента), емфізематозна форма грудної клітки, вимушене положення (у приступному періоді БА), дистанційні свистячі хрипи (у дітей раннього віку – поєднання дифузних сухих свистячих та різнокаліберних вологих мозковуваних хрипів), при перкусії – коробковий відгук перкуторного тону або коробковий тон та аускультативні дані (дифузні сухі свистячі хрипи на тлі жорсткого або послабленого дихання, подовження видиху або поява їх при формованому видиху). Однак ці симптоми спостерігаються у симптоматичних дітей з БА і можуть бути відсутні у випадку стабільного перебігу БА. Тому визначення тяжкості перебігу БА за існуючими критеріями іноді утруднене. Це можливо лише у разі початкової оцінки захворювання, що в подальшому замінюється терміном «контроль» над симптомами БА відповідно до існуючої класифікації. З огляду на нестабільність критеріїв тяжкості перебігу БА експерти міжнародного консенсусу PRACTALL (2008) та британські настанови із ведення дітей із БА (SIGN, 2011), японські настанови (JGCA, 2011) пропонують відокремлювати дітей, хворих лише на тяжку БА, у той час як настанови GINA (2011) – дітей з легким, середньо-тяжким та тяжким персистуючим перебігом БА.

Оцінка функції зовнішнього дихання за допомогою спірометрії у дітей дуже важлива як для діагностики, так і для моніторингу БА. Мінімальним віком для дітей, які можуть виконувати функціональні тести, визнано вік 5-7 років. Визначення обструктивних порушень та їх зворотність у тестах з бронхолітиками, визначення гіперреактивності бронхів можуть підтвердити діагноз БА. Однак нормальні результати спірометрії, особливо якщо вони проводяться у асимптомних дітей, не виключають діагнозу БА. Наявність симптомів БА у дітей підвищує чутливість спірометричних тестів.

Існуючі дані щодо кореляційного взаємозв'язку між симптомами БА та функціональними тестами, включаючи зворотність обструкції, є суперечливими. Тяжкість БА, яка визначається за симптомами і об'ємом базисної фармакотерапії, погано корелює зі спірометричним показником ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за 1 с у багатьох випадках нормальний у дітей зі стабільною БА). Крім того, моніторинг пікфлоуметрії з визначенням ПОШВ (пікової

об'ємної швидкості видиху) і ОФВ₁ показують погану узгодженість з активністю захворювання і не надійно підтверджують чи відхиляють діагноз БА. Це часто пояснюється тим, що функціональні критерії для постановки діагнозу БА у дітей, такі як наявність ознак бронхіальної обструкції – ОФВ₁, ПОШВ, ОФВ₁/ФЖЄЛ <80% від належних, зворотність порушень бронхіальної прохідності під час проведення тесту с β₂-агоністами (приріст ОФВ₁ на 12% (або 200 мл) або 10% від належних значень, добова варіабельність ПОШВ >20% під час проведення пікфлоуметрії, приріст ПОШВ ≥20% (або 60 л/хв) після інгаляції β₂-агоніста, перенесено з критеріїв БА у дорослих, що, на думку багатьох експертів, має бути переглянуто. Значне збільшення ОФВ₁ та ПОШВ після прийому бронходилататора підтримує діагноз БА, а також прогнозує задовільну відповідь на інгаляційні кортикостероїди. Проте відсутність позитивного бронходилататорного тесту не виключає діагнозу БА.

У дітей віком до 5 років можна проводити деякі нові тести, функції легенів, які не потребують їхньої співпраці або можливості виконання маневру форсованого видиху. З доступних тестів специфічна резистентність дихальних шляхів, імпульсна осцилометрія і вимірювання залишкового об'єму виявляються найбільш перспективними. Однак ці тести не оцінюються як діагностичні для виявлення БА і не доступні для клінічної практики.

Роль тестів на гіперсприйнятливості дихальних шляхів у діагностиці БА у дітей залишається до кінця не визначеною. Гіперсприйнятливості дихальних шляхів відображає ступінь їх запалення і є однією з характерних ознак БА. Бронхопровокаційні тести, як прямі (метахолін, гістамін та ін.), так і непрямі (фізичне навантаження, холодне повітря, гіпертонічний розчин), розроблені та стандартизовані, однак у дітей вони часто не успішні, оскільки фармакологічні дози для них не визначені, що впливає на точність методики. Слід зазначити, що найбільш стандартизований тест з метахоліном має набагато нижчу чутливість, ніж симптоми в діагностиці БА у дітей. Проте негативний результат тесту з метахоліном у дітей, який має високу негативну прогностичну цінність, унеможливує діагноз БА.

Прямі тести на гіперреактивність бронхів більш чутливі, але не специфічні. Непрямий тест із фізичним навантаженням (з бігом) вважається найбільш фізіологічним у дітей. Існують різні протоколи бронхопровокаційного тесту з фізичним навантаженням: із застосуванням тредмілу (4,5 км/год під час зростання навантаження на 5-15% протягом останніх 4 хв), велоергометра (1,5-2 Вт/кг протягом 6 хв), повільного бігу (6-8 хв на відкритому повітрі, що має супроводжуватися збільшенням ЧСС до 85% від максимальної вікової норми за температури повітря менш ніж 25 градусів і вологості до 50%). Незважаючи на легкість проведення скринінгового тесту з повільним бігом, на жаль, цей тест мало використовується в клінічній практиці. Проведені нами дослідження свідчать про високу чутливість (98,8%) і специфічність (100,0%) такого тесту в «кортикостероїднаних» дітей під час первинної діагностики БА.

Тести із специфічними алергенами в педіатрії не використовуються, враховуючи їх небезпечність. Більшість досліджень

свідчать, що бронхопровокаційні тести не є основним функціональним методом підтвердження діагнозу БА у дітей, однак їх застосування має значення при певних сумнівних випадках.

Еозинофільне запалення у дітей з БА може оцінюватися з використанням показників еозинофілів у неінвазивно індукованому мокротинні (ІМ) або за концентрацією видихуваного оксиду азоту (FENO). Індукція мокротиння можлива приблизно у 75% дітей, але вона технічно потребує багато часу і на цей час залишається дослідницьким інструментом. Підвищені показники еозинофілів в ІМ асоціюються з більш вираженою обструкцією дихальних шляхів і оборотністю, більш тяжкою БА та атопією. У дітей з уперше діагностованою БА висока ймовірність виявлення еозинофілії мокротиння, яка знижується у разі застосування інгаляційних кортикостероїдів. Еозинофілія ІМ поряд з існуванням інших запальних субтипів (нейтрофільного, гіпогранулоцитарного, змішаного) у наш час не вважається діагностичною ознакою БА, в тому числі у дітей.

Підвищений рівень FENO – нечутливий і неспецифічний маркер БА, він також може спостерігатися у дітей без БА. FENO тісно асоціюється з еозинофільним запаленням дихальних шляхів, атопічним станом, віком. В Україні не зареєстровані стандартизовані прилади для його вимірювання.

Для визначення атопічного статусу у дітей, які мають імовірність діагнозу БА, рекомендовано проведення шкірних проб з алергенами. Позитивні результати шкірних проб у разі відповідності до клінічних даних допомагають визначити індивідуальні фактори ризику, що є причиною астматичних симптомів в окремих астентів, мають прогностичну цінність для персистування захворювання. Визначення рівня алергенспецифічних IgE за інформативністю не перевищує достовірність результатів шкірних тестів і є дорожчим. Визначення загального IgE не має діагностичного значення для атопічного статусу. Негативні результати тестів не виключають діагнозу БА у дітей. Існує невелика кількість дітей з так званою неатопічною БА, у яких шкірні тести з алергенами та алергенспецифічні IgE негативні, а рівень загального IgE в межах норми або дещо підвищений. За даними деяких авторів, неатопічна БА реєструється у 20-30% дітей, має більш тяжкий перебіг та формується у дітей віком до 7 років, а у дівчаток – частіше в пубертатному віці.

Одним із допоміжних інструментів для діагностики БА у дітей є так зване пробне лікування упродовж 2-3 міс із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів. Покращення симптомів БА на тлі лікування та їх поява після відміни свідчить про ймовірність діагнозу БА.

Таким чином, незважаючи на сучасні діагностичні можливості БА у дітей, проблемними аспектами залишаються:

- діагностика захворювання у дітей раннього віку;
- гіподіагностика та пізні встановлення діагнозу;
- суперечливість даних щодо інформативності допоміжних методів дослідження порівняно з клінічними симптомами та особливостями перебігу БА у дітей, що потребує подальшого їх вивчення. Тому діагностика БА у дітей є клінічною і ґрунтується головним чином на даних анамнезу та оцінці клінічних симптомів.

Новини

Предложен дифференцированный подход к терапии ретинобластомы

Новые результаты проспективного клинического исследования, проведенного во Франции, показывают, что дети с низким риском ретинобластомы не нуждаются в адьювантной химиотерапии для предотвращения рецидива опухоли или метастазов. Результаты исследования также свидетельствуют о том, что некоторые пациенты из группы среднего риска могут получать менее агрессивное адьювантное лечение.

Как известно, ретинобластома является редкой формой рака, частота которой не превышает 3% от всех случаев онкологических заболеваний, диагностируемых у детей до 15 лет. В развитых странах, как правило, ретинобластома обнаруживается у детей в возрасте около двух лет. Примерно у 65% пациентов опухоль поражает только один глаз. Если в качестве хирургического метода используют удаление глазного яблока, более 95% таких больных излечиваются, причем в другом глазу зрение сохраняется. Тем не менее у некоторых пациентов существует риск метастазирования и рецидивов.

Чтобы оценить риск рецидива заболевания и метастазов, исследователи изучили удаленные ткани опухолей и классифицировали их как имеющие низкий, средний, и высокий риск рецидива. Все больные, у которых была выявлена опухоль высокого риска, получают интенсивную послеоперационную химиотерапию и лучевую терапию. Однако среди специалистов не существует консенсуса относительно необходимости адьювантной терапии у пациентов в двух других категориях риска. Таким образом, протоколы использования адьювантной химиотерапии в этих группах больных существенно различаются.

«Наше исследование подтверждает, что не следует прибегать к адьювантной терапии для многих детей с односторонней ретинобластомой», – считает ведущий автор исследования Изабель Аэртс (Isabelle Aerts), доктор медицинских наук, детский онколог Института Кюри в Париже. «Я думаю, что наши результаты помогут внести изменения в протоколы химиотерапии и установить новые стандарты лечения для таких пациентов».

В исследовании принимали участие 123 ребенка с односторонней, не наследственной ретинобластомой. Все они были отнесены к одной из трех групп риска в соответствии с ранее установленными критериями. Средний возраст больных на момент операции по удалению глаза составил 23 мес. 70 пациентов с низким риском заболевания не получали никакой послеоперационной химиотерапии; 52 больных со средним риском заболевания получили по четыре курса адьювантной химиотерапии и только один пациент с высоким риском заболевания получил шесть курсов высокой дозы адьювантной терапии.

При среднем сроке наблюдения 71 мес ни у одного из больных не отмечалось прогрессирования заболевания, рецидива, отдаленных метастазов или вторичных опухолей. Результаты исследования подтвердили, что для пациентов с низким риском заболевания обходиться без адьювантной терапии безопасно. В то же время детям со средним риском заболевания следует уменьшать интенсивность лечения либо даже отказаться от адьювантной химиотерапии. Тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы установить клинические критерии для выявления таких больных.

В настоящее время проводится новое исследование, призванное подтвердить эти результаты, а также определить, может ли быть снижена интенсивность лечения у некоторых пациентов из группы среднего риска.

<http://jco.ascopubs.org>