

# Бронхообструктивний синдром: от теорії к практиці

В рамках науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», проходившої 19-20 вересня в г. Харків, **заведуюча кафедрою педіатрії № 1, доктор медичних наук, професор Елена Николаевна Охотникова** розповіла про сучасні наукові погляди на проблему діагностики та лікування широко розповсюдженого в дитячій популяції бронхообструктивного синдрому (БОС).

— Частота бронхообструкції, асоційованої з різними причинами, з кожним роком збільшується і стає проблемою номер один в практиці сімейних лікарів, пульмонологів, алергологів та інших спеціалістів. Найбільш актуальні БОС для педіатрії, так як займає одне з перших місць в структурі захворювань органів дихання у дітей. Частота БОС на фоні гострих респіраторних інфекцій становить 5-50% (М.Я. Студеникин, 1998; С.Ю. Каганов, 1999; S.M. Brugman, 2000). Свистячі хрипи (в англійській літературі — wheezing) на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій зустрічаються у 50% дітей до шести років, рецидиви — у 25% дітей (J.V. Clough, 1999). У дітей з інфекціями нижніх дихальних шляхів БОС зустрічається в 34% випадків, і у 50% з них реєструються повторні епізоди (О.В. Зайцева, 2001). По результатам довготривалого міжнародного епідеміологічного дослідження за дітьми з алергіями та астмою ISAAC, частота БОС середі всього дитячого населення становить 29,2% (О.И. Ласица, 2001).

Клінічні прояви БОС в ранньому дитячому віці мають ряд особливостей, і, на жаль, у лікарів можуть виникати труднощі, пов'язані з вибором лікувальної стратегії та тактики ведення таких пацієнтів. Тяжкість перебігу може варіювати від малосимптомних і легких форм до тяжких уражень верхніх і нижніх дихальних шляхів (бронхіоліт, альвеоліт і пневмонія).

БОС частіше виникає на фоні інфекційної або алергічної патології органів дихання. При цьому вірусна інфекція є ведучим етіологічним фактором його розвитку. В останнє десятиліття були відкриті та вивчені РНК-содержащіє метаневмовіруси (HMPV) та коронавіруси (SARS-коронавірус, HCoV-NL-63, HCoV HK-1), ДНК-содержащіє бокавіруси (HBoV). На базі відділення педіатричного профіля НДСБ «Охматдет» було проведено дослідження з участю 48 дітей в віці від 6 мес до 5 років з повторними епізодами гострого бронхіту та бронхіальної астми (БА), у яких визначили інфікованість новими респіраторними вірусами. Ідентифікація вірусів була проведена шляхом дослідження

смаку слизи з носа методом обратной транскрипції — ПЦР. Вірусна інфекція визначалась у 75% дітей, з яких у 52,3% виявлялись бокавіруси, у 14,3% — метаневмовіруси, у 9,5% — риновіруси та респіраторно-синцитіальний вірус (Е.Н. Охотникова, 2013). В Китаї проводилось масштабне дослідження поширеності вірусної інфекції у дітей, проживаючих в різних провінціях. Відзначалась велика поширеність бокавірусу, метаневмовірусів, респіраторно-синцитіальної інфекції (Ju-Young, 2007, 2009).

Особу тривогу викликає БОС інфекційного генезу у дітей з алергічними змінами реактивності і/або проявами лимфатико-гіпопластичного діатезу, а також в випадках, коли синдром розвивається на фоні вродженої або наслідкової патології бронхолегочної системи. Вірусна інфекція часто стає індуктором БА у дітей всіх вікових категорій. БА — найпоширеніше розповсюджене захворювання в дитячому віці. Більшість дітей захворює на БА в перші п'ять років життя, і така вікова тенденція характерна для багатьох країн світу. У дітей БОС алергічної етіології рідко протікає ізольовано, поєднуючись з алергічним ринітом і atopічним дерматитом.

Патогенез бронхообструкції достатньо складний, і при виборі стратегії лікування необхідно врахувати всі його компоненти. Основними зворотними зв'язками бронхообструкції є: виражена запальна клітинна інфільтрація, набряк слизової оболонки бронхів, в дитячому віці — гіперсекреція густої в'язкої слизи, мукоциліарна недостатність, котрі не дають можливості своєчасно евакуйовувати бронхіальний секрет. На більш пізніх етапах виникає бронхоспазм. В умовах затяжних і хронічних процесів формується гіперплазія слизової оболонки бронхів, котра може переходити в тяжку гіперсекрецію і структурну перестройку (ремоделяція бронхів). Органічні (необратимі) зміни проявляються вродженим стенозом бронхів і їх структурною перестройкою (ремоделяція) з формуванням фіброзу, склероза і облітерації. Бронхоскопічно БОС проявляється набутком і гіперемією слизової оболонки бронхів, явленнями бронхоспазму.

Особливе місце в формуванні підвищеної бронхореактивності і розвитку БОС займають нейро-refлекторні механізми, в основі яких лежить порушення функціонування вегетативної нервової системи. Вегетативні ефекти у дітей раннього віку неоднаково представлені в різних органах. Вони схильні до генералізації, часто лабільні, швидко переходять з однієї системи в іншу. У дітей першого року життя преобладають функції парасимпатичного відділу, котрі призводять до суження бронхів, розширення судин, підвищенню потоотделення, посиленню перистальтики і підвищенню тону різних відділів органів травлення. Клінічно це проявляється пастозністю, виникненням опіток,



Е.Н. Охотникова

збільшеною продукцією густого секрету в бронхах, гастроезофагіальним рефлюксом, дискінезією кишечника, що сприяє розвитку БОС. Слідом за тим, анатомо-фізіологічні особливості органів дихання дітей перших років життя обумовлюють значущу частоту і характерні особливості клінічних проявів БОС. Визначальною порушенням в клініці бронхіальної прохідності при обструктивному бронхіті є набряк слизової оболонки бронхів і гіперсекреція в'язкої слизи, в відмінності від БА, при якій основною порушення прохідності бронхів є бронхоспазм. Разом з тим своєрідною рисою дітей перших років життя є слабке розвиток гладкої мускулатури бронхів, що надає обостренню БА в цьому віці виражену «бронхітичну» окраску, обумовлену гіперпродукцією в'язкого секрету. Це маскує реальну сутність захворювання і ускладнює диференціальну діагностику з обструктивним бронхітом, хоча у деяких дітей уже на першому році життя формуються типові ознаки бронхоспазму як головного компонента бронхообструкції. Розвитку БОС в певній мірі сприяють різні фонові стани, характерні для дітей раннього віку: рахіт, гіпотрофія і міопатія.

Важко підкреслити, що в педіатричній практиці необхідна рання діагностика захворювань, котрі характеризуються обструктивними порушеннями. Іменно такою підходом дозволяється здійснити раціональну терапію, оскільки походження БОС визначає необхідність диференційованого підходу до вибору і обсягу проводимого лікування. Незважаючи на різноманітність причин, синдром бронхіальної обструкції характеризується наступними найбільш типовими клінічними симптомами: подовження видиху (в тяжких випадках і збільшення частоти дихання), появлення експіраторного шуму (хрип'ящее, шумне, пиліащее, свистящее дихання), у більшості дітей раннього віку — участь в акті дихання допоміжної мускулатури. Лікування БОС повинно бути диференційованим з урахуванням всіх можливих механізмів розвитку БОС і віку дитини та направленим на ліквідацію гострої і обострення хронічної бронхообструкції. Першочередним умовою є усунення причин захворювання. У дітей з гострим обструктивним бронхітом і БА бронхообструкція є оборотною. Тому



## Беродуал®\*

(Фенотерол/Іpratропій)  
комбінований бронхолітик

✓ Ефективне купірування гострого БОС<sup>2</sup>

✓ Виражений бронходилататний ефект<sup>1</sup>

✓ Швидко і тривало<sup>2</sup>

Клінічні дослідження показали, що комбінований препарат Беродуал® (фенотерол/іпратропій) ефективніше знімає симптоми бронхообструкції, ніж монотерапія фенотеролом або іпратропієм окремо. Додатково показано, що комбінований препарат Беродуал® знімає симптоми бронхообструкції швидше, ніж фенотерол або іпратропій окремо. Додатково показано, що комбінований препарат Беродуал® знімає симптоми бронхообструкції триваліше, ніж фенотерол або іпратропій окремо.

Клінічні дослідження показали, що комбінований препарат Беродуал® (фенотерол/іпратропій) ефективніше знімає симптоми бронхообструкції, ніж монотерапія фенотеролом або іпратропієм окремо. Додатково показано, що комбінований препарат Беродуал® знімає симптоми бронхообструкції швидше, ніж фенотерол або іпратропій окремо. Додатково показано, що комбінований препарат Беродуал® знімає симптоми бронхообструкції триваліше, ніж фенотерол або іпратропій окремо.

Клінічні дослідження показали, що комбінований препарат Беродуал® (фенотерол/іпратропій) ефективніше знімає симптоми бронхообструкції, ніж монотерапія фенотеролом або іпратропієм окремо. Додатково показано, що комбінований препарат Беродуал® знімає симптоми бронхообструкції швидше, ніж фенотерол або іпратропій окремо. Додатково показано, що комбінований препарат Беродуал® знімає симптоми бронхообструкції триваліше, ніж фенотерол або іпратропій окремо.

Представництво «Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: м. Київ, 01032, вул. Л. Толстого, 57, бізнес-центр "101 Tower", 17-й поверх. Тел. +38 044 4941 275. Вебсайт: 041-2013





этих случаях лечение должно включать противовоспалительную и бронхолитическую терапию, а также мероприятия по улучшению и восстановлению дренажной функции бронхов. В то же время спорность, противоречивость, а порой и нелогичность группировок обструктивных болезней легких, отраженных в международной статистической классификации болезней, не могут не вызвать затруднений при ее использовании в педиатрической практике. Часто врачи общей практики не могут получить достаточный эффект от терапии, так как начинают лечение БОС со спазмолитиков, которые эффективны только в случае присоединения бронхоспазма. Тяжелое течение БОС требует проведения оксигенотерапии, а иногда ИВЛ. Дети с тяжелым течением БОС должны быть обязательно госпитализированы. Показаниями для госпитализации детей с БОС являются недостаточная эффективность лечения острого эпизода, необходимость проведения бронхосанации, длительный период (более 1-2 нед) обострения БА, невозможность оказания медицинской помощи в домашних условиях или территориальная удаленность места жительства от лечебно-профилактического учреждения, наличие критериев риска неблагоприятного исхода.

Детям, госпитализированным с БОС, проводится дифференциальная диагностика со многими заболеваниями. Необходимо исключить аспирационный синдром, врожденные пороки сердца, эпиглоттит, бронхит, туберкулезный лимфаденит, двусторонний пневмоторакс, эмболию легочных сосудов и отек легких.

В качестве препаратов бронхолитической терапии при БОС могут быть использованы  $\beta_2$ -адреномиметики, антихолинергические препараты и их сочетание, а также теофиллины короткого действия.

Детям, страдающим БА, должна проводиться пошаговая терапия острых эпизодов (GINA 2006-2010, ICOIN, 2012; Клінічні настанови з діагностики і лікування БА (2010). В первую очередь назначаются ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты – 2,5-5 мг салбутамола с повторением  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (спейсер): 2-4 дозы (200 мкг салбутамола) каждые 12-20 мин в течение часа. Действие данной группы препаратов начинается через 5-10 мин после ингаляции и продолжается 4-6 ч. Препараты этой группы высокоселективны, следовательно, обладают минимальными побочными эффектами. Однако при длительном бесконтрольном применении  $\beta_2$ -агонистов короткого действия возможно усиление бронхиальной гиперреактивности и снижение чувствительности  $\beta_2$ -адренорецепторов к препарату.

Основным фактором, определяющим эффективность лечения, является оптимальная доставка препарата в дыхательные пути. Согласно современным алгоритмам терапии БОС бронхолитические препараты рекомендуются вводить с помощью ингаляций. Такой способ доставки обеспечивает высокую концентрацию препарата в дыхательных путях, снижение его системного эффекта и уменьшение общей дозы. Ингаляционная система должна повышать терапевтический эффект лекарственного средства и при этом не способствовать развитию побочных реакций, связанных с ее использованием. В качестве средств доставки в

настоящее время применяют дозирующие аэрозольные ингаляторы (со спейсером и лицевой маской, активируемые вдохом пациента), порошковые ингаляторы и небулайзеры. Оптимальной системой доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути при БОС у детей раннего возраста является небулайзер. Его использование способствует наилучшей динамике клинических данных, достаточному бронхорасширяющему эффекту периферических отделов бронхов.

В лечении БОС патогенетически обосновано применение муколитиков, особенно у детей раннего возраста, для которых приоритетными являются препараты амброксола, в частности Лазолван. Муколитик Лазолван обладает уникальными свойствами, мощным муколитическим и секретомоторным действием, участвует в регуляции образования секрета (влияет на его количество и вязкость), увеличивает продукцию эндогенного сурфактанта. В ряде работ были продемонстрированы противовирусный эффект, обусловленный увеличением продукции протеина сурфактанта, который непосредственно взаимодействует с гемагглютинином вируса и участвует в его нейтрализации. Лазолван хорошо сочетается с другими препаратами при его применении в небулайзерной терапии.

В комплексном лечении БОС у детей раннего возраста используется комбинированный препарат Беродуал, сочетающий два механизма действия: стимуляцию адренорецепторов и блокаду М-холинорецепторов. Наилучшим способом доставки препарата является небулайзер. Беродуал содержит ипратропия бромид и фенотерол, их действие в этой комбинации синергично. При совместном применении ипратропия бромида и фенотерола бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате чего усиливается спазмолитический эффект на мышцы бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бетаадренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практическом отсутствии побочных эффектов. Разовая доза для небулайзерной формы у детей до 6 лет в среднем составляет 2 капли/кг массы тела, что соответствует дозе 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки.

В камере небулайзера препарат разбавляют 2-3 мл физиологического раствора.

Таким образом, БОС – это сложный симптомокомплекс, сопровождающий респираторные заболевания различной этиологии. При лечении пациентов с БОС необходимо учитывать различные звенья патогенеза и возрастные особенности детей. В настоящее время предпочтение следует отдавать ингаляционным методам терапии. Использование небулайзеров позволяет снизить общую дозу препаратов, а также осуществлять комплексное воздействие сразу несколькими лечебными средствами.

Подготовил Владимир Савченко



## • Дайджест

### Влияние продолжительности сна на потребление пищи, вес ребенка и уровень лептина в крови

В исследовании проводилось изучение влияния продолжительности сна на самооценку потребления пищи, аппетит, содержание регулирующих аппетит гормонов и вес.

В трехнедельном исследовании 37 детям 8-11 лет предлагалось до наступления отбоя (ночное время) проводить время по собственному желанию (9,5 ч по их усмотрению спать или бодрствовать). Средний возраст детей был 9,6 лет, у 27% из них имелся избыточный вес, индекс массы тела составил 0,21. Средняя продолжительность сна была 9 ч 23 мин. Кроме самоотчета, дети круглосуточно носили актиграф на запястье (прибор для определения движений). В конце недели наблюдения у детей определяли уровень лептина в крови. Согласно полученным результатам было обнаружено, что увеличение средней продолжительности сна на 2 ч 21 мин приводило к снижению потребления пищи на 134 ккал/сут, снижению уровня лептина и веса.

Статистически значимых различий не было обнаружено по количеству потребленных макроэлементов ( $p > 0,05$ ). Уровень лептина был значительно ниже при увеличении продолжительности сна ( $p < 0,05$ ), в то же время различий в уровне грелина обнаружено не было ( $p = 0,21$ ). Вес детей снижился (в среднем на 0,22 кг) при увеличении продолжительности сна ( $p < 0,001$ ). 24 (69%) ребенка весили меньше в конце исследования; у четырех детей вес оставался стабильным на протяжении всего исследования. Различия в массе тела ассоциировались с изменениями уровня лептина, но не с калорийностью пищи ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты подтверждают данными наблюдательных исследований и свидетельствуют о большом значении нормализации режима дня у детей школьного возраста. При проекции результатов исследования на популяционный уровень важность нормализации сна в детском возрасте приобретает большое значение для снижения уровня ожирения у детей, подчеркивают ученые.

<http://pediatrics.aappublications.org>

### Время введения прикорма и пищевая аллергия

В рамках исследования PIFA (Prevalence of Infant Food Allergy Study) проводилось изучение влияния введения раннего прикорма детям грудного возраста на развитие аллергических заболеваний. В когортном многолетнем проспективном исследовании у женщин в первые дни после рождения ребенка были собраны данные по социальному статусу и условиям жизни женщины и аллергологический анамнез. В последующем на протяжении года они вели дневники, в которых указывались данные о введении прикорма детям (возраст ребенка, период прекращения грудного вскармливания, продукты, использовавшиеся для прикорма и другие характеристики). Родителям ребенка также предлагалось обращать внимание и фиксировать проявления, которые могли бы свидетельствовать о развитии аллергических реакций. При подозрении на аллергию женщины должны были сразу сообщить об этом организаторам исследования. По достижении возраста ребенка 12 и 24 мес родители заполняли специальные анкеты, которые также помогали в выявлении аллергических проявлений. Если данные анкетирования указывали на аллергические проявления, родителям предлагалось более тщательно обследовать ребенка на предмет наличия у него пищевой аллергии с использованием прик-тестирования и взятия проб крови для определения уровня специфических IgE в сыворотке крови. Детям с аллергологическим анамнезом по данным анкетирования, положительными результатами прик-тестирования

(реакция на укол более  $\geq 3$  мм) и/или повышенным содержанием специфических IgE ( $\geq 0,35$  кМЕ/л) назначалась элиминационная диета с исключением продуктов питания, которые потенциально могли вызывать аллергическую реакцию. В случае положительной динамики в ответ на лечение детей включали в дальнейшее наблюдение.

Из 1140 новорожденных, родившихся в период с 2006 по 2007 год, у 41 младенца была диагностирована пищевая аллергия, в качестве контроля была отобрана еще группа из 82 здоровых детей. Средний возраст матерей составил 33 года (19-43 года), вес новорожденных составил 3420 г (2160-5060 г). Основная и контрольная группы существенно не отличались по демографическим показателям и условиям жизни. Средний возраст детей, когда появлялись симптомы пищевой аллергии, составил 24 нед (диапазон: 0-64 нед). Наиболее распространенными продуктами питания, послужившими причиной к развитию аллергии, были куриное яйцо (22 ребенка) и коровье молоко (20 детей). У 12 детей отмечалась аллергия более чем на один продукт. Наиболее распространенными симптомами, которые диагностировали врачи, были экзема (12 детей) и срыгивания (11 детей). Ни у одного ребенка до введения в прикорм яиц не было ранее аллергических проявлений, однако у одного ранее отмечалась аллергия на арахис.

95% детей находились на грудном вскармливании. Средняя продолжительность составила 20 нед (диапазон: 0-64 нед). Средняя продолжительность исключительно грудного вскармливания была 8 нед (диапазон: 1-26 нед), 50% из них продолжали исключительно грудное вскармливание до 9 нед. Статистически значимой разницы в основной и контрольной группе по показателю продолжительности грудного вскармливания не определялось (в том числе и исключительно грудное вскармливание). У 78% детей исключительно грудное вскармливание заканчивалось с введением лактопротеина в виде молочных смесей, у одного из детей с введением казеина и еще в одном случае высокогидролизованной детской смеси. Второй наиболее распространенной причиной прекращения исключительно грудного вскармливания было введение в рацион смесей на основе риса.

Не было выявлено статистически значимых различий по возрасту детей между основной и контрольной группами в зависимости от того, когда им в рацион вводилось коровье молоко (в любой форме). Однако среди детей, которые употребляли одновременно коровье (в любой форме) и грудное молоко, возраст введения в основную группу малышей с аллергиями составил 5,5 нед, и в контрольной – 9 нед ( $p = 0,047$ ).

Средний возраст детей на момент введения твердой пищи составил 20,3 нед. Рис вводился начиная с 20-й недели (преимущественно в виде детских смесей), морковь на 21-й неделе, яблоки и бананы – на 22-й. Рис был введен до 17-й недели у 20 детей, яблоки у 11, бананы и груши у 8 малышей. Молочные продукты были представлены в виде йогурта или творога. Твердый прикорм значительно чаще вызывал аллергию по сравнению с группой контроля ( $p = 0,044$ ), в большей степени это касалось молочных продуктов и арахиса. Значительно чаще пищевая аллергия проявлялась у детей, которым прикорм вводился ранее 16-й недели (35% против 14%,  $p = 0,011$ ).

Таким образом, это исследование подтверждает важность продолжительного грудного вскармливания с целью профилактики пищевой аллергии у детей, твердый прикорм не должен вводиться до 17-недельного возраста. Грудное вскармливание следует продолжать, пока в рацион не вводится твердый прикорм и дальше.

<http://pediatrics.aappublications.org>