

Т.Р. Уманец, к.м.н., главный внештатный специалист МЗ Украины по детской аллергологии, В.Ф. Лапшин, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ Украины по детской пульмонологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», г. Киев

# Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины

**Бронхиальная астма (БА) детского возраста является серьезной медицинской и социальной проблемой. По критериям распространенности, тяжести течения, сложности диагностики, терапии и реабилитации, социальным и экономическим проблемам БА уверенно занимает ведущее место среди «заболеваний века» и неслучайно названа «парадоксом XX века». Это определяется рядом обстоятельств, среди которых можно выделить наиболее важные: неуклонный рост заболеваемости и смертности, раннее начало заболевания, гиподиагностика и запоздалая постановка диагноза, сложность диагностики (дифференциальной диагностики) у детей раннего возраста, многофакторность заболевания. За последние десятилетия существенно изменились представления об особенностях формирования, этиопатогенезе и классификации, а также подходы к терапии БА у детей.**

С точки зрения современных позиций БА — комплексное заболевание, которое может проявляться в различных ее клинических формах. Во-первых, БА может проявляться рядом фенотипов в зависимости от возраста ребенка, при этом симптомы БА нестабильны, с обострениями и ремиссиями, встречающимися на протяжении всей жизни больного, а также могут манифестировать в любом возрасте у детей, ранее «здоровых». Во-вторых, это заболевание является комплексным с этиологической точки зрения. Многие гены определяют его промежуточные фенотипы, включая аспекты реакции как респираторной, так и иммунной систем, лежащие в основе симптомов астмы и тяжести ее течения.

Многофакторность, а также особенности течения БА, связанные с возрастными аспектами, затрудняют раннюю диагностику заболевания. Так, чрезвычайно сложно диагностировать это заболевание у детей в возрасте 5 лет и младше. Причиной этого служит широкая распространенность эпизодов кашля и свистящих хрипов в грудной клетке у детей даже при отсутствии БА, особенно в возрасте до 3 лет. Однако под маской бронхообструктивного синдрома у 20-40% детей раннего возраста может протекать БА.

Большой вклад в понимание стратегии борьбы с БА внесли международные рекомендации GINA (Global Initiative for Asthma — Глобальная инициатива по бронхиальной астме) — совместный доклад Всемирной организации здравоохранения и Национального института сердца, легких, крови (США). Этот документ явился основой для создания Украинского протокола по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей (приказ Министерства здравоохранения Украины №767 от 27.12.2005). Благодаря внедрению этого документа значительно улучшилось качество оказания помощи детям с БА.

Однако сохраняющаяся высокая распространенность БА у детей в разных странах мира потребовала создания международного документа, фокусирующегося исключительно на проблемах БА в педиатрии. Для этого была создана рабочая группа, куда вошли 44 эксперта из 20 стран, приступившая к работе в 2005 г. В результате появились международные рекомендации по БА у детей PRACTALL, которые были представлены в 2007 г. в рамках XXVI конгресса Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), а в 2008 г. опубликованы в виде Консенсуса по БА у детей PRACTALL при поддержке ЕААСИ и Американской академии аллергологии и клинической иммунологии (АААСИ).

Основные положения этого документа, предназначенного для практических врачей и обобщающего особенности течения БА у детей, следующие.

## 1. Общие положения

БА относится к наиболее частым хроническим заболеваниям детского возраста во всех развитых странах. Частота этой патологии наиболее высока у детей с семейной предрасположенностью к атопии. Симптомы и обострения БА провоцируются многочисленными триггерами, включая вирусные инфекции, аллергены, физическую нагрузку, табачный дым и другие поллютанты. У детей рецидивирующие симптомы бронхиальной обструкции (прежде всего свистящее дыхание и кашель) нередко возникают уже в первые месяцы жизни, как правило, на фоне инфекций нижних дыхательных путей, но обычно клинический диагноз БА достоверно устанавливается лишь после 5 лет, поэтому ранняя диагностика, мониторинг и лечение БА приобретают особое значение.

К моменту подготовки Консенсуса PRACTALL существовало несколько национальных руководств, но отсутствовали современные международные рекомендации, которые бы фокусировались на БА у детей, хотя частота этого заболевания у детей выше, чем у взрослых. Вопросы фармакотерапии БА у детей представлены в недавно обновленном варианте GINA (2006). Вместе с тем этот документ включает лишь ограниченную информацию, касающуюся особенностей БА у детей (прежде всего в возрасте до 5 лет), которая не учитывает опыт детских аллергологов и пульмологов. В отличие от взрослых пациентов, выбор тактики лечения у детей до 5 лет весьма ограничен. К тому же, проблему усложняют отсутствие данных рандомизированных контролируемых исследований у детей и трудности в применении представленных в систематических обзорах критериев для установления диагноза.

Консенсус основан на данных доступной литературы (до июня 2007 г.) и учитывает последние достижения современной клинической практики. В документе представлен обзор естественного течения и патофизиологии БА у детей и содержатся рекомендации по диагностике, тактике лечения и мониторингу БА. PRACTALL предназначен как для педиатров, так и для врачей общей практики стационаров и поликлиник.

## 2. Естественное течение БА у детей

БА у детей можно описать как повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей к таким провоцирующим факторам, как физическая нагрузка, контакт с аллергеном и вирусные инфекции. Однако это определение следует с осторожностью применять у детей раннего и дошкольного возраста, у которых рецидивируют приступы кашля или свистящего дыхания. Эти симптомы, широко распространенные у дошкольников, часто носят транзиторный характер и у 60%

детей исчезают к школьному возрасту. Необходимо проводить дифференциальную диагностику БА с другими заболеваниями со сходной симптоматикой, учитывая вариабельность естественного течения повторяющихся приступов свистящего дыхания у детей младшего возраста.

Ранее предлагалось проводить дифференциальную диагностику согласно трем вариантам рецидивирующих приступов свистящего дыхания, недавно был описан четвертый вариант. Следует помнить, что разграничение первого и второго вариантов возможно только ретроспективно и не используется при выборе лечения.

**Варианты рецидивирующего свистящего дыхания у детей:**

- Транзиторные приступы свистящего дыхания. Могут наблюдаться у детей первых 2-3 лет жизни, но после 3 лет не повторяются.

- Неатопическая бронхиальная обструкция, протекающая, как правило, на фоне вирусной инфекции и имеющая тенденцию к уменьшению в старшем возрасте.

- Персистирующая БА. Обструкция сочетается со следующими факторами:

- клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным уровнем общего иммуноглобулина Ig E в крови;

- специфическим Ig E — опосредованной сенсibilизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем;

- сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет прежде всего при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях;

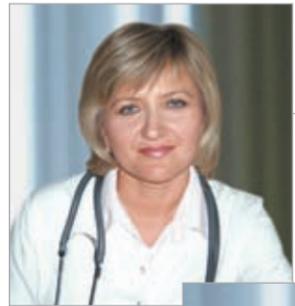
- наличием БА у родителей.

- Тяжелая интермиттирующая обструкция. Редкие острые приступы, сочетающиеся с минимальной заболеваемостью в периоды между респираторными заболеваниями и характерными проявлениями атопии (экзема, аллергическая сенсibilизация, эозинофилия периферической крови).

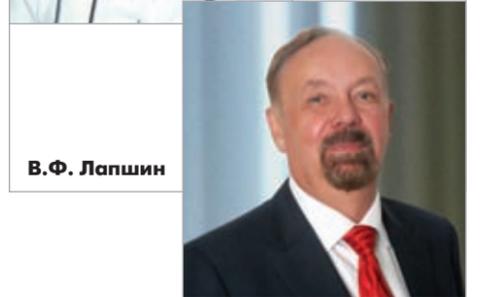
Частота рецидива приступов свистящего дыхания наиболее высока у детей первого года жизни. По данным продолжительного популяционного проспективного исследования по крайней мере один эпизод обструкции возникает в этом возрасте у 50% пациентов. У детей с рецидивирующими эпизодами обструкции повышен риск развития персистирующей БА в подростковом возрасте, а при наличии атопии выше вероятность сохранения обструкции.

## 3. Генетические факторы

Результаты исследований у моно- и дизиготных близнецов наряду с ассоциациями фенотипов БА у близких родственников подтверждают генетическую



Т.Р. Уманец



В.Ф. Лапшин

основу БА. Последние исследования по скринингу генома с изучением ассоциаций генов-кандидатов позволили идентифицировать локусы, связанные с повышенным риском развития БА в определенных популяциях. Анализ влияния генетических отклонений на развитие БА и связанных с ней фенотипов свидетельствует о наличии выраженной гетерогенности и значительном влиянии факторов окружающей среды. Соответственно у многих детей, болеющих БА, родители не имеют этой патологии, а у многих родителей с БА дети не страдают этим заболеванием.

Половые различия в заболеваемости БА у детей пока недостаточно изучены.

## 4. Триггерные факторы

**Аллергены.** Контакт с аллергенами окружающей среды, прежде всего присутствующими в жилых помещениях, является фактором повышенного риска аллергической БА. У младенцев он связан с ранним развитием сенсibilизации, а сочетание сенсibilизации с высокой экспозицией круглогодичных аллергенов дома приводит к персистированию БА и снижению показателей функции легких у детей. Клинические проявления заболевания разнообразны и определяются особенностями аллергена (присутствие в доме или вне дома, сезонные колебания концентрации и т.д.).

У грудных детей пищевая аллергия с кожными, гастроинтестинальными или респираторными симптомами встречается чаще, чем сенсibilизация к ингаляционным аллергенам. Пищевая аллергия является фактором риска развития БА у детей старше 4 лет. С возрастом симптомы ассоциируются с ингаляционными аллергенами, вначале с домашними (клещи домашней пыли, домашние животные, тараканы), а позже — с пыльцевыми и грибковыми аллергенами.

Повторный контакт с аллергеном приводит к повреждению вовлекаемых тканей, которое может сохраняться и после устранения аллергена.

**Инфекция.** Высказывается предположение, что экспозиция определенных вирусов (гепатита А, кори), микобактерий или паразитов может уменьшить частоту развития аллергии и БА, а легкие рецидивирующие инфекции — обеспечить защиту от БА. Другие исследователи, наоборот, считают, что микробы могут быть

причиной БА. На сегодняшний день пока нет убедительных доказательств в пользу этих предположений.

Респираторные вирусные инфекции служат наиболее частым триггером БА в детском возрасте. Риновирусы ответственны за большинство случаев обострений БА, а респираторно-синцитиальный вирус вызывает тяжелые респираторные симптомы у младенцев. Тяжелые респираторные инфекции ассоциированы с персистирующей БА у детей старшего возраста, а рецидивирующие респираторные инфекции могут усугублять течение БА в последующем. Инфекции могут приводить к повреждению эпителия дыхательных путей, развитию воспаления и стимуляции как иммунных реакций, так и гиперреактивности дыхательных путей. После перенесенной инфекции гиперреактивность бронхов сохраняется в течение продолжительного времени. Инфекции остаются значимым триггером заболевания на протяжении всего детского возраста и у взрослых.

В настоящее время нет доказательств того, что вакцинация в первые годы жизни изменяет риск атопии или БА. Применение антибиотиков у младенцев повышает риск развития БА, однако эти выводы нельзя считать окончательными, а рекомендации по проведению вакцинации и рациональному применению антибиотиков у детей остаются без изменений.

**Табачный дым.** Пассивный контакт с табачным дымом является одним из самых серьезных триггеров, вызывающих рецидивирующий кашель/свистящее дыхание или симптомы БА у детей. Табачный дым увеличивает выраженность оксидантного стресса и повышает активность воспалительного процесса как в нижних, так и в верхних дыхательных путях. Кроме того, курение матери во время беременности приводит к нарушению роста легких у плода, что ассоциировано с возникновением хрипов в раннем детском возрасте. При наличии БА курение способствует персистированию заболевания и может ухудшить ответ на лечение. Хотя табачный дым оказывает вредное воздействие в любом возрасте, его повреждающие эффекты у детей в раннем возрасте выражены в большей степени вследствие меньшего размера дыхательных путей.

**Поллютанты.** Помимо прямого токсического влияния на легкие, поллютанты становятся индукторами оксидантного стресса и воспаления в дыхательных путях, что может привести к развитию БА у пациентов с генетически повышенной чувствительностью к влиянию оксидантов.

**Питание.** Значение грудного вскармливания не вызывает сомнений, и недавно опубликованные систематические обзоры позволяют считать, что оно предупреждает развитие атопических заболеваний, особенно у детей с наследственной предрасположенностью к атопии. Применение для искусственного вскармливания смесей с гидролизированным белком не снижает частоту БА. Строгая диета, исключая белки коровьего молока и куриные яйца, снижает частоту атопического дерматита у детей на первом году жизни, но не предотвращает развития БА.

В нескольких публикациях было высказано предположение о том, что такие диетические факторы, как содержание натрия, липидный баланс, уровень антиоксидантов, могут влиять на активность БА, но эти исследования трудно проконтролировать на практике из-за сложного состава диеты. Данные исследований о связи БА с ожирением позволяют

рекомендовать избегать излишнего веса, соблюдая сбалансированный пищевой рацион.

По предварительным выводам некоторых испытаний, обогащение рациона омега 3-полиненасыщенными жирными кислотами может снизить выраженность симптомов обструкции и в сочетании с другими мерами защиты (предотвращение контакта с клещами домашней пыли) уменьшить вероятность атопической сенсibilизации.

**Ирританты.** Развитие респираторных симптомов и БА у детей может быть связано с воздействием многочисленных раздражающих агентов, таких как компоненты парфюмерных изделий, пыль и хлор (в частности, в бассейнах).

Физическая нагрузка сопровождается появлением симптомов у большинства детей с БА, а вызванный нагрузкой бронхоспазм может быть специфическим фенотипом БА. Патогенез бронхоспазма может быть связан с изменением осмолярности и/или температуры в дыхательных путях при нагрузке. Регулярные аэробные нагрузки необходимы для здорового роста ребенка, поэтому их нельзя избегать. Более того, доказано, что сниженная физическая активность сопряжена с риском развития БА в подростковом возрасте.

**Метеоусловия.** Разные погодные условия, например очень высокая или низкая температура и высокая влажность, могут оказывать влияние на симптомы БА и быть причиной обострений. Полностью исключить вредное влияние метеорологических невозможно, поэтому родителям нужно помнить о том, что изменения погоды (например, гроза) могут быть триггерами обострения БА и соответствующим образом корректировать лечение.

**Стресс.** Психологические факторы, особенно хронический стресс, также могут влиять на активность БА, хотя эти данные требуют дополнительного исследования у детей. На функцию легких и активность БА у ребенка может повлиять и уровень стресса у его родителей. Стресс может приводить к обострению БА, а между БА и психологическими расстройствами существует корреляционная зависимость.

**Сочетание триггеров.** Одновременное или последовательное воздействие нескольких триггеров может оказывать суммарное и даже синергическое влияние на симптомы обострения БА.

## 5. Фенотипы БА

Возраст и характерные триггеры могут использоваться для выделения фенотипов БА, что может быть целесообразным, поскольку БА у детей является гетерогенной. Будучи частью синдрома астмы, фенотипы БА не относятся к отдельным заболеваниям. Рекомендации, учитывающие различные фенотипы БА, должны помочь оптимизировать тактику лечения и прогноз.

**Для определения фенотипов БА используются следующие критерии.**

А) **Возраст** – один из наиболее значимых критериев, определяющих фенотип БА у детей. Клиническая картина заболевания в разных возрастных группах имеет ряд особенностей, поэтому выбор методов диагностики и стратегии лечения должен основываться на возрасте. На практике для этих целей выделяют следующие возрастные группы:

- младенцы (от 0 до 2 лет);
- дети дошкольного возраста (от 3 до 5 лет);
- школьники (от 6 до 12 лет);
- подростки.

**Младенцы.** У детей раннего возраста персистирование симптомов – основной

критерий тяжести заболевания. В связи с этим необходимо установить, действительно ли симптомы обструкции отмечались у ребенка в большинстве дней недели на протяжении последних 3 месяцев. Если это так, то после тщательного исключения иных причин у ребенка диагностируют персистирующую младенческую обструкцию. У детей с интермиттирующими симптомами (рецидивирующими эпизодами) диагностируют тяжелую или легкую форму заболевания в зависимости от того, нуждаются ли они в назначении системных стероидов, госпитализации и т.д.

**Дети дошкольного возраста.** У пациентов этой возрастной категории ключевым критерием дифференциальной диагностики фенотипа БА является персистирование симптомов на протяжении последнего года.

Если в период между приступами нет никаких симптомов и в большинстве случаев они возникают после простуды, наиболее вероятно вирусиндуцированная БА. В этой возрастной группе вирусы являются наиболее частыми триггерами, но может встречаться и астма физического усилия как отдельный фенотип.

Необходимо проводить кожные аллергопробы или определить уровень специфического Ig E, а также уточнить, есть ли клинически значимая связь между контактом с аллергеном и появлением симптомов. Положительные результаты обследования свидетельствуют о наличии фенотипа аллергениндуцированной БА. Следует подчеркнуть, что атопия является фактором риска для персистирования БА независимо от того, доказана ли роль аллергенов как триггеров заболевания. Если не удастся установить аллергены, которые играют роль триггера, такой фенотип можно охарактеризовать как неаллергическую БА. Тем не менее это может означать, что причинный аллерген пока не обнаружен.

**Школьники.** Критерии дифференциации фенотипов у детей школьного возраста такие же, как и у дошкольников. Однако аллергениндуцированная БА является чаще и становится более явной (в том числе отмечают сезонность обострений). Вирусиндуцированная БА также остается распространенной формой заболевания у пациентов этой возрастной группы. Тяжесть течения заболевания может стать серьезной проблемой при лечении аллергениндуцированной БА.

**Подростки.** В подростковом возрасте впервые может проявиться как атопическая, так и неатопическая БА, причем новых случаев заболевания больше, чем ремиссий. В этой возрастной группе могут возникать дополнительные проблемы при выборе тактики ведения, поскольку многие подростки сопротивляются регулярному приему лекарств и любым ограничениям в образе жизни, к тому же они нередко курят. Кроме того, проблемы могут возникать и при переходе подростка от наблюдения педиатром к другому специалисту.

## Б) Тяжесть БА.

Тяжелая БА у детей и у взрослых имеет ряд особенностей, заслуживая выделения в особый фенотип. Тяжесть БА ассоциируется с персистированием и резистентностью к лечению. Хотя тяжесть используется как дополнительный критерий при определении фенотипа, ее степень зачастую определяется произвольно и зависит от возраста. У детей раннего возраста при персистировании заболевания его следует расценивать как тяжелое. У детей старшего возраста тяжелыми считают обострения, при которых возникает необходимость в оксигенотерапии

и госпитализации. Они могут развиваться независимо от обычных признаков тяжелого течения, то есть частоты симптомов или функции дыхания.

## 6. Патофизиология БА

БА у детей отличается особой сложностью, поскольку несколько элементов иммунной системы, включая презентацию антигена, функцию Т-клеток и продукцию антител, являются незрелыми, что предрасполагает к развитию атопического ответа. Взаимодействия между созреванием иммунной системы и развитием легких в первые годы жизни, по-видимому, являются решающим фактором в возникновении БА.

## 7. Иммунологические нарушения

Иммунные реакции у детей с БА, вызванной различными триггерами (например, при аллергениндуцированной и вирусиндуцированной БА), могут иметь ряд отличий. Кроме того, особенности течения заболевания, как правило, обусловлены возрастными изменениями.

Долгое время для объяснения иммунологических нарушений при БА использовали гипотезу о том, что развитие заболевания обусловлено простым смещением баланса между цитокинами Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-лимфоцитов. Тем не менее становится все более очевидным, что взаимодействие между популяциями Т-клеток и их цитокинами более сложное и существенно различается (в зависимости от возраста и природы стимула).

У большинства детей, страдающих БА, отмечается атопия, определяемая как предрасположенность к выработке Ig E и возникновению соответствующих клинических симптомов. Хотя атопический фенотип часто присутствует и в грудном возрасте, он становится совершенно явным в дошкольном и школьном возрасте и остается связанным с БА у пациентов любого возраста. У больных с атопией отмечается склонность к повышению уровня Ig E в крови и дисбалансу Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-клеток при ответе на митогены, аллергены и вирусы. Наличие атопии способствует дальнейшей сенсibilизации к аллергенам и нарушению ответа на вирусные инфекции.

## 8. Структурно-функциональные изменения

В дополнение к воспалению в дыхательных путях при БА развиваются структурные изменения, которые могут сохраняться на протяжении более 6 лет даже при отсутствии клинических симптомов и после прекращения терапии.

Термином «ремоделирование дыхательных путей» обозначают хронические, возможно, необратимые изменения, которые развиваются у больных БА. Они включают гипертрофию гладкомышечных элементов, ангиогенез и гиперваскуляризацию, хроническую инфильтрацию воспалительными клетками, гиперплазию слизистых желез, отложение коллагена, утолщение базальной мембраны и снижение эластичности стенок дыхательных путей. Такие изменения обнаружены и у взрослых, и у детей, хотя у последних они выражены в меньшей степени. Наличие ремоделирования подтверждено у детей со свистящим дыханием после вирусной инфекции, но есть доказательства того, что оно не развивается у детей раннего возраста. Ремоделирование может усиливаться элементами Th<sub>2</sub>-иммунного ответа. Раннее лечение, начиная с 2-3-летнего возраста, ингаляционными

Продолжение на стр. 16.

**Т.Р. Уманец**, к.м.н., главный внештатный специалист МЗ Украины по детской аллергологии,  
**В.Ф. Лапшин**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ Украины по детской  
пульмонологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», г. Киев

## Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 14.

ГКС (ИГКС) не влияет на динамику этих изменений.

**Бронхиальное воспаление** — ключевая характеристика у большинства пациентов с БА, которое включает изменение эпителия, приток воспалительных клеток и продукцию большого числа медиаторов. Воспаление тесно связано с гиперреактивностью дыхательных путей и может персистировать в различной степени в периоды между обострениями. Клеточный состав и другие характеристики зависят от триггера и возраста и могут отличаться при различных фенотипах БА.

### 9. Диагностика

Для детей раннего возраста не существует патогномичных симптомов или суррогатных маркеров, по которым можно было бы диагностировать БА. В связи с этим диагноз БА следует заподозрить у любого ребенка с рецидивирующими обструкцией и приступами кашля. Нередко диагноз можно установить только в процессе каталитического наблюдения, после проведения тщательной дифференциальной диагностики и оценки реакции ребенка на бронхолитики и/или противовоспалительное лечение.

### 10. Анамнестические данные

При сборе анамнеза следует обратить внимание на частоту и тяжесть таких симптомов, как свистящее дыхание, кашель по ночам, возникновение жалоб при физической нагрузке, а также на персистирование кашля после простудных заболеваний, атопическую наследственность, контакт с аллергенами и табачным дымом. Следует выяснить динамику симптомов за последние 3–4 месяца, особенно в течение предшествующих 2 недель. Свистящее дыхание должно быть подтверждено врачом, поскольку родители могут неправильно интерпретировать звуки, издаваемые ребенком при дыхании.

### 11. Объективный осмотр

При клиническом осмотре следует обратить особое внимание на аускультацию при форсированном выдохе и оценить состояние носового дыхания. Основными симптомами, указывающими на наличие атопического фенотипа, являются: атопическая экзема или дерматит, сухая кожа, темные круги под глазами («аллергические синяки»), раздражение конъюнктивы, персистирующий отек слизистой носа, выделения из носа, «аллергический салют» или «аллергическая складка».

### 12. Аллергологическое обследование

Аллергическая сенсibilизация представляет собой фактор повышенного риска развития БА, ее персистирования и тяжелого течения. Более того, на фоне наличия атопического дерматита и/или специфического Ig E к пищевым аллергенам возрастает риск сенсibilизации к ингаляционным аллергенам и развития БА.

Тесты *in vivo* следует выполнять по специальной методике и стандартизированными экстрактами аллергенов. Кожные

аллергопробы (прик-тест) можно проводить у детей любого возраста.

Лабораторное определение аллерген-специфического Ig E показано в случае, когда выполнение кожных аллергопроб невозможно (из-за выраженного атопического дерматита/экземы, если нельзя прекратить прием антигистаминных препаратов или наблюдались угрожающие жизни реакции на пищевой или ингаляционный аллерген). Измерение специфического Ig E в сыворотке крови не повышает точность результатов, полученных при постановке кожных аллергопроб.

### 13. Другие тесты

**Спирометрия.** Оценку функции внешнего дыхания в условиях форсированного выдоха можно осуществлять у большинства детей, начиная с 5–6, а в отдельных случаях с 3 лет. У детей дошкольного возраста можно использовать метод импульсной осциллометрии и другие, однако ценность этой информации для диагностики БА у детей этого возраста весьма ограничена.

Прирост показателей в ответ на ингаляцию  $\beta_2$ -агониста позволяет судить об обратимости ограничения воздушного потока. Увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более чем на 12% от исходного уровня свидетельствует о значимом бронхолитическом ответе.

**Рентгенологическое обследование** грудной клетки следует проводить при первом визите к врачу.

Результаты ряда методов могут указывать на наличие аллергического воспаления в дыхательных путях: определение оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, анализ конденсата выдыхаемого воздуха, определение количества эозинофилов в индуцированной мокроте и в периферической крови, тест выделения базофилами гистамина.

Для подтверждения диагноза БА могут оказаться полезны непрямые методы оценки бронхиальной гиперреактивности — тесты с метахолином, гистамином, маннитолом, гипертоническим солевым раствором, гипервентиляцией/холодным воздухом, физической нагрузкой (предпочтительно при беге).

### 14. Дифференциальный диагноз и сопутствующие заболевания

У детей с тяжелыми рецидивирующими приступами свистящего дыхания и у грудных детей с персистирующим свистящим дыханием, не поддающимся лечению, следует исключить другие заболевания и отягощающие факторы, среди которых гастроэзофагеальный рефлюкс, ринит, аспирация инородного тела, муковисцидоз, пороки развития верхних или нижних дыхательных путей. В таких случаях может потребоваться выполнение фибробронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем, компьютерной томографии грудной клетки или определение уровня pH в пищеводе. Кроме того, необходимо оценить ответ на лечение. Если терапия ИГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР) или бронхолитиками неэффективна, следует повторно верифицировать диагноз БА.

### 15. Лечение БА

Ведение больных БА должно предусматривать разработку подробного плана, в который необходимо включить мероприятия по элиминации причинно-значимых аллергенов и раздражителей (насколько это возможно), адекватную фармакотерапию и программы обучения для пациентов, их родителей и лиц, ухаживающих за ними. У отдельных пациентов позитивный эффект может дать аллергенспецифическая иммунотерапия.

**Элиминация аллергенов.** Исключение контакта с некоторыми аллергенами (например, эпидермальный аллерген кошек, собак, морских свинок, лошадей) может способствовать снижению выраженности симптомов и риска развития сенсibilизации. Первичная профилактика — это элиминация любых факторов риска до того, как к ним выработается гиперчувствительность; вторичная профилактика — установление диагноза и начало лечения на более ранних сроках развития заболевания; третичная профилактика — это ограничение влияния болезни.

**Фармакотерапия.** Цель ступенчатой фармакотерапии БА у детей состоит в контроле симптомов и предотвращении обострений при минимальном риске нежелательных эффектов.

Лекарственные средства для терапии БА у детей подразделяют на:

- **Препараты неотложной помощи:**
  - ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (КД);
  - другие бронхолитики.
- **Контролирующие препараты:**
  - ИГКС;
  - АЛР;
  - $\beta_2$ -агонисты длительного действия (ДД) только в комбинации с ИГКС;
  - теофиллины пролонгированного действия;
  - кромоны;
  - анти-Ig E-антитела;
  - пероральные ГКС.

#### Препараты неотложной помощи — $\beta_2$ -агонисты:

- препараты выбора для лечения интермиттирующей БА и острых эпизодов БА у детей, а также для предотвращения бронхоспазма, вызываемого нагрузкой (однако наличие постнагрузочного бронхоспазма может быть показанием для начала регулярной превентивной терапии ИГКС или АЛР);
  - рекомендуется минимальная эффективная доза, которая обеспечивает адекватный клинический контроль при минимуме нежелательных эффектов;
  - сальбутамол, наиболее часто используемый препарат, имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности у детей 2–5 лет;
  - безопасность и эффективность тербуталина и формотерола сравнимы с сальбутамолом, показания к применению сходны;
  - безопасны, когда используются по требованию;
  - возможен тремор и гипокалиемия.
- Ипратропия бромид:**
- при обострении БА комбинируют с  $\beta_2$ -агонистами;
  - нежелательные эффекты незначительны, показано пробное использование с  $\beta_2$ -агонистами, если монотерапия ими недостаточно эффективна.

**Регулярная контролирующая терапия.** Главная задача регулярной контролирующей терапии — уменьшить бронхиальное воспаление.

#### ИГКС:

- первая линия в лечении персистирующей БА;

- уменьшают частоту и тяжесть обострений;

- должны использоваться как начальная поддерживающая терапия, если отсутствует контроль БА;

- атопия и снижение функциональных показателей предполагают благоприятный ответ на использование ИГКС;

- если контроль БА неадекватен на низкой дозе ИГКС в течение 1–2 месяца, доза ИГКС увеличивается или применяется их комбинация с АЛР или с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия;

- в рекомендуемых дозах имеют безопасный профиль;

- пациентов, которым необходимы высокие дозы, следует направить к специалисту;

- высокие дозы повышают риск возникновения орофарингеальной кандидоза, катаракты, могут влиять на рост, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему;

- могут влиять на рост в течение первых нескольких недель или месяцев лечения даже в низких дозах. Это зависит от доставочного устройства, дозы, типа ИГКС. Сухопорошковые ингаляторы могут влиять на рост даже в низких дозах по сравнению с дозированными ингаляторами со спейсером. Однократные дозы ИГКС в утренние часы минимизируют этот эффект.

#### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов:

- альтернативная терапия первой линии при персистирующей БА;

- полученные доказательства подтверждают использование монтелукаста в качестве начальной контролирующей терапии при легкой БА у детей, так как монтелукаст обеспечивает бронхопротекцию и уменьшает воспаление в дыхательных путях (снижает уровень выдыхаемого NO у дошкольников с аллергической БА);

- младший возраст (<10 лет) и наличие повышенного уровня лейкотриенов в моче предполагают хороший ответ на АЛР;
- используются у больных, которые не могут или не хотят принимать ИГКС;

- могут использоваться в сочетании с ИГКС, так как механизм их действия отличается и дополняет друг друга;

- предлагаются для лечения вирусиндуцированной бронхиальной обструкции и уменьшения частоты обострений у детей в возрасте 2–5 лет;

- хорошие результаты получены у детей с 6-месячного возраста.

#### $\beta_2$ -Агонисты длительного действия

- добавляют к терапии ИГКС при частично или полностью неконтролируемой БА;

- эффективность и безопасность у детей не доказаны, в отличие от взрослых, требуются дальнейшие исследования;

- использование ограничивается комбинацией с ИГКС;

- комбинация  $\beta_2$ -агонистов ДД и ИГКС может быть использована у ребят старше 4–5 лет, однако их эффект недостаточно исследован у детей младше 4 лет.

#### Теофиллины пероральные:

- есть сообщения, что низкие дозы теофиллина могут давать положительный результат у отдельных групп детей, у которых недостаточно эффективны ИГКС, АЛР или  $\beta_2$ -агонисты ДД;

- дорогие препараты могут использоваться при недостаточности других лекарственных средств;

- из-за узкого терапевтического коридора и вариабельности метаболизма следует проводить мониторинг уровня теофиллина в крови.

#### Кромоны:

- кромогликат натрия назначается детям с 2 лет;

- менее эффективны, чем ИГКС;
- используются часто (4 раза в сутки), для достижения эффекта может потребоваться до 4 недель терапии;
- не вызывают нежелательных эффектов;
- существуют в различных формах (пероральной, интраназальной, растворе для небулайзера, глазных капель).

#### Анти-Ig E – антитела:

- у детей старше 12 лет могут быть эффективны при среднетяжелой/тяжелой атопической БА, которая неадекватно контролируется, несмотря на применение другой терапии;
- способ введения и стоимость ограничивают внедрение;
- терапевтический индекс (эффект/риск) еще не определен.

#### Особенности лечения тяжелой БА

При неадекватном контроле БА дозу ИГКС увеличивают до эквивалентной 800 мкг беклометазона дипропионата. При необходимости дальнейшего ее увеличения показана консультация специалиста. Высокие дозы ИГКС имеют преимущество перед пероральными ГКС в отношении эффективности/безопасность. При тяжелой БА может потребоваться регулярное использование пероральных ГКС (ежедневно или через день), при этом необходим постоянный контроль заболевания, а при достижении эффекта дозу следует уменьшить. Тяжелая БА у детей встречается редко, поэтому при ее наличии необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику и оценивать комплаенс к терапии.

#### Особенности лечения БА у детей до 2 лет

Эта группа наиболее трудна для диагностики и лечения в связи с ограниченной доказательной базой. Диагноз БА возможен, если:

- Зарегистрировано более трех эпизодов обратимой бронхообструкции в течение предыдущих 6 мес.
- Эпизодический прием  $\beta_2$ -агонистов (инфляционно, через небулайзер или перорально) является терапией первого выбора, хотя данные противоречивы.
- АЛР используются для ежедневной контролирующей терапии при обструкции на фоне вирусной инфекции (длительное или кратковременное лечение).
- ИГКС через небулайзер или дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером применяются в качестве ежедневной контролирующей терапии при персистирующей БА, особенно тяжелой или требующей частых курсов пероральных ГКС.

- Наличие аллергии снижает порог для использования ИГКС, они могут использоваться как терапия первой линии.
- Пероральные ГКС (преднизолон 1-2 мг/кг) применяют в течение 3-5 дней при острых и частых рецидивирующих эпизодах бронхообструкции.
- АЛР уменьшают частоту симптомов БА у детей в возрасте 2-5 лет, есть некоторые доказательства того, что АЛР могут быть эффективны и у детей младше 2 лет.

Как показано в небольших исследованиях, при лечении будесонидом через небулайзер у детей с легкой персистирующей или тяжелой БА отмечено уменьшение количества дневных и ночных симптомов, а также обострений. Однако другие исследования продемонстрировали, что использование ИГКС в раннем детстве не влияет на течение БА или развитие обструкции в последующие годы.

#### Особенности лечения БА у детей в возрасте 3-5 лет

Первая линия терапии у детей с интермиттирующей и персистирующей БА включает ИГКС и АЛР. Ступенчатая терапия выглядит следующим образом:

- ИГКС – препараты первого выбора (флутиказона пропионат 50-125 мкг 2 раза в сутки или будесонид 100-200 мкг 2 раза в сутки через дозированный аэрозольный ингалятор);
- $\beta_2$ -агонисты КД при необходимости (сальбутамол 100 мкг или тербуталин 250 мкг по 1-2 дозы с интервалом в 4 ч);
- АЛР могут быть использованы как монотерапия вместо ИГКС при интермиттирующей и легкой персистирующей БА;
- если с помощью ИГКС полный контроль БА не достигнут, добавить АЛР монотелукаст 4 мг/сут;
- если контроль БА не достигается, обсудить следующие действия: добавить  $\beta_2$ -агонисты ДД (по крайней мере, эпизодически, поскольку данных, рекомендуемых их использование в этой возрастной группе, недостаточно), повысить дозу ИГКС, добавить теофиллин.

#### Лечение обострений БА

Ступенчатую терапию обострения БА проводят следующим образом (вмешательства применяют в зависимости от их доступности и места, где проводится терапия – амбулаторно или в стационаре):

- ингаляции  $\beta_2$ -агонистов КД через спейсер по 2-4 вдоха сальбутамола каждые 10-20 мин в течение часа, при отсутствии улучшения показана госпитализация;
- $\beta_2$ -агонисты через небулайзер – 2,5-5 мг сальбутамола можно повторять каждые 20-30 мин;
- ипратропия бромид смешивают с раствором  $\beta_2$ -агониста в дозе 250 мкг и ингалируют через небулайзер каждые 20-30 мин;
- кислородотерапия для обеспечения нормальной оксигенации;
- эффективность пероральных и внутривенных ГКС идентична, пероральные ГКС предпочтительнее ингаляционных. Доза преднизолона должна составлять 1-2 мг/кг (более высокие дозы можно использовать в стационаре), обычно достаточно до 3 дней лечения;
- $\beta_2$ -агонисты внутривенно: иногда показано раннее добавление болюсных доз сальбутамола внутривенно (15 мкг/кг), затем необходимо провести продолжительную инфузию в дозе 0,2 мкг/кг/мин;
- если наблюдается прогрессивное ухудшение состояния и не поддерживается достаточная оксигенация, ребенка следует перевести в отделение интенсивной терапии. Маленькие дети с ограничением дыхательных резервов имеют наибольший риск развития дыхательной недостаточности;
- аминофиллин используется в условиях отделения интенсивной терапии при тяжелом и жизнеугрожающем бронхоспазме, не отвечающем на максимальные дозы бронхолитиков и системных ГКС. Вначале его вводят в дозе 6 мг/кг в течение 20 мин, под контролем ЭКГ, затем продолжают длительную внутривенную инфузию. Необходима особая осторожность и учет факторов, влияющих на метаболизм аминофиллина.

#### Особенности лечения БА физического напряжения

Постнагрузочный бронхоспазм у детей является частым клиническим проявлением БА и наблюдается у 70-80% детей

с БА, не получающих противовоспалительную терапию. При отсутствии других проявлений БА постнагрузочный бронхоспазм можно контролировать  $\beta_2$ -агонистами КД за 10-15 мин перед нагрузкой. Если у пациента отмечаются другие проявления БА, заболевание лучше контролировать монотерапией ИГКС или их комбинацией с бронхолитиками. Согласно современным данным, АЛР могут служить альтернативой ИГКС при этой форме заболевания, поскольку они способны быстро и длительно предотвращать падение ОФВ при нагрузке. Регулярное использование АЛР не вызывает толерантности к их бронхопротективному эффекту. Если полный контроль не достигается с помощью ИГКС, то к лечению можно добавить ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия перед нагрузкой, АЛР или ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты ДД. К ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам при регулярном использовании возможно развитие толерантности. Некоторым пациентам для предотвращения постнагрузочного бронхоспазма показана комбинация ИГКС, АЛР и  $\beta_2$ -агонистов ДД, также можно использовать ипратропия бромид (обычно в дополнение к другим препаратам). Недостаточный эффект терапии при постнагрузочном бронхоспазме может быть связан с ошибочным диагнозом.

#### Трудная БА

Резистентная к терапии («трудная») БА, на наличие которой указывает частое использование  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, несмотря на высокие дозы ИГКС, может протекать атипично. Необходимо исключить другие возможные причины астмаподобных симптомов и негативное влияние факторов окружающей среды.

#### Выбор ингаляционного устройства

ИГКС и  $\beta_2$ -агонисты предпочтительно назначать в виде дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсером или порошковых ингаляторов. Однако в ряде случаев эффективнее компрессорный небулайзер (в связи с недостаточным ответом на терапию, тяжестью состояния, персональными предпочтениями или удобством), особенно у детей младше 4-5 лет, которые не могут пользоваться названными устройствами. Для длительной терапии необходим выбор устройства в зависимости от возраста, чтобы обеспечить высокий комплаенс и лучшее соотношение стоимость/эффект.

#### Специфическая иммунотерапия

Специфическая иммунотерапия (СИТ) может предотвратить сенсибилизацию к другим аллергенам, предотвращает прогрессирование аллергического ринита в БА и уменьшает риск развития БА у детей с сезонной аллергией. Эффект СИТ после ее прекращения сохраняется, обеспечивая длительную клиническую ремиссию, особенно аллергического ринита. Эффективность СИТ зависит от качества используемых экстрактов аллергенов.

Подтвержден выраженный и длительный эффект подкожной и сублингвальной СИТ, хотя последний метод у детей младше 5 лет изучен недостаточно. На основании систематического обзора можно сделать вывод, что сублингвальная СИТ оказывает слабый или умеренный эффект у детей старше 4 лет с легкой/среднетяжелой БА, сенсибилизированных только к клещам домашней пыли. Эффективность методов сходна, однако сублингвальная СИТ более привлекательна для детей и родителей.

БА без аллергической сенсибилизации не является показанием для СИТ. Сенсибилизация более чем к одному аллергену не является противопоказанием для СИТ, но может уменьшить ее эффективность. Возраст также не считается абсолютным противопоказанием, такая терапия может использоваться с 3 лет.

#### Обучение пациентов

Обучение – обязательный компонент в программе лечения, который должен начинаться как можно раньше. Его цель – повышение знаний о БА, уменьшение боязни медикаментов и улучшение коммуникабельности между детьми. Следует объяснять необходимость в длительном ежедневном использовании лекарств у детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Уровень обучения должен основываться на возрасте ребенка и тяжести заболевания.

#### Мониторинг

Для контроля степени БА используют обычные клинические методы: анамнез, физикальное обследование, функциональные тесты.

БА является хорошо контролируемой (согласно GINA, 2006), когда достигнуто и поддерживается следующее:

- дневные симптомы не чаще 2 раз в неделю (и не более 1 раза в сутки);
- нет ограничений активности из-за симптомов БА;
- ночные симптомы не чаще 1 раза в месяц (2 раз в месяц, если ребенок старше 12 лет);
- использование препаратов неотложной терапии не чаще 2 раз в неделю;
- нормальная функция легких (если есть возможность измерить);
- не более одного обострения за прошедший год.

В отличие от взрослых дети (особенно дошкольники) могут переносить 1-2 обострения в год, и БА может считаться контролируемой, если симптомы отсутствуют вне обострений.

Факторы, сочетающиеся с плохим контролем БА, включают контакт ребенка с табачным дымом и недооценку родителями психосоциальных аспектов БА.

Спирометрия должна быть проведена при каждом посещении пациентом врача. Наиболее информативными функциональными параметрами являются пиковая скорость выдоха и ОФВ<sub>1</sub>, которая также служит предиктором обострений БА у детей. Отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких и максимальный среднеэспираторный поток достоверно отражают тяжесть БА и эффективность терапии. Тест с физической нагрузкой может проводиться с помощью тредмила или обычного бега в течение 6 мин. Мониторинг при помощи пикфлоуметрии имеет значение для ранней идентификации обострения. Вариабельность пиковой объемной скорости выдоха значимо в оценке астмы физического усилия.

В современных условиях для мониторинга степени контроля БА может применяться исследование NO в выдыхаемом воздухе, а также его конденсата.

Таким образом, доказательные данные педиатрического консенсуса PRACTALL и его адаптация к национальным клиническим рекомендациям, которые разрабатываются в настоящее время рабочей группой МЗ Украины для создания унифицированного клинического протокола по диагностике и лечению БА у детей, позволят улучшить качество оказания медицинской помощи детям с БА.