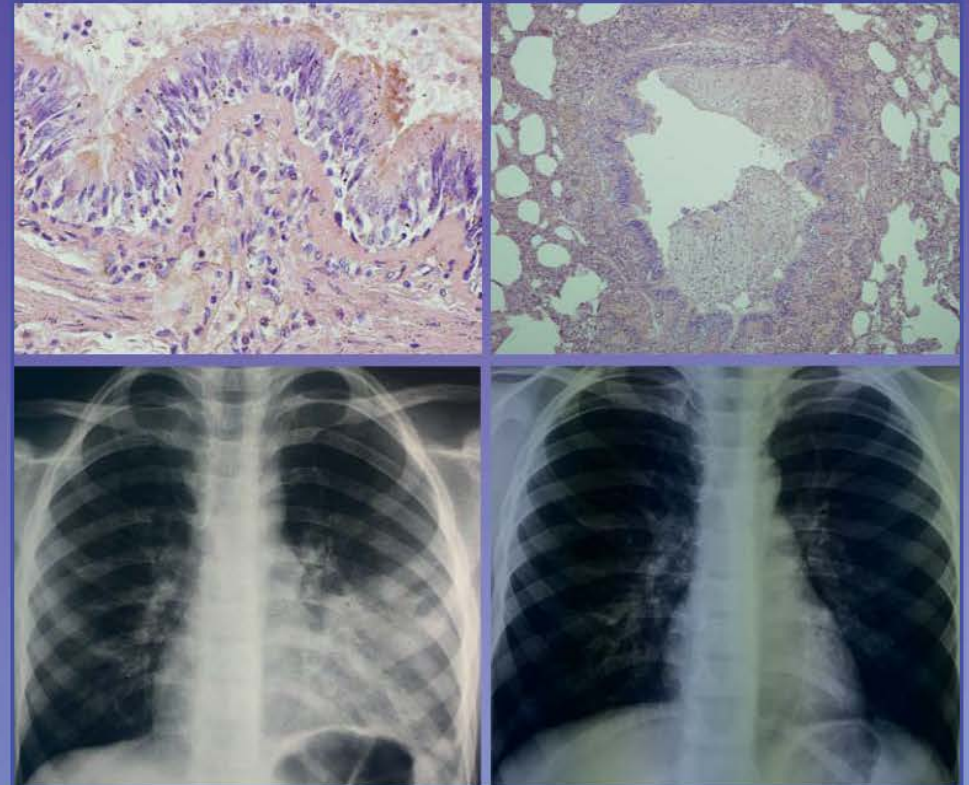


БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Под редакцией Д.Ю. Овсянникова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ



Москва

Российский университет дружбы народов
2019

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

*Под редакцией
Д.Ю. Овсянникова*

**Москва
Российский университет дружбы народов
2019**

УДК 616.248-053.2(035.3)
ББК 54.12+57.3
О-34

Утверждено
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

Рецензенты:

кафедра детских болезней им. М.Я. Студеникина
лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник
отдела терапевтической пульмонологии научно-исследовательского
клинического центра НИИ пульмонологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России *Е.В. Бойцова*;
доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической
аллергологии РМАНПО *Н.М. Ненашева*

Авторы:

Д.Ю. Овсянников (введение, гл. 1–6, заключение);
Е.Г. Фурман (п. 4.2.1, 4.2.13, 6.3, гл. 5);
Т.И. Елисеева (п. 2.3, 4.2.13, гл. 5)

Овсянников, Д. Ю.

О-34 Бронхиальная астма у детей : монография /
Д. Ю. Овсянников, Е. Г. Фурман, Т. И. Елисеева ; под ред.
Д. Ю. Овсянникова. – Москва : РУДН, 2019. – 211 с.

Монография посвящена самому частому хроническому заболеванию легких в детском возрасте – бронхиальной астме. На основании современных международных согласительных документов, федеральных клинических рекомендаций и других литературных данных, отражающих достижения в изучении астмы, а также результатов собственных исследований последовательно изложены сведения об эпидемиологии, классификации, этиологии, патогенезе и патологической анатомии, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике, терапии, в том числе неотложной, профилактике, прогнозе заболевания. Перечислены диагностические критерии заболевания на основе принципов доказательной медицины. С тех же позиций освещены вопросы терапии и профилактики. Отдельно приводятся сведения о фенотипах, эндотипах, клинико-патогенетических вариантах и особых формах астмы у детей, включая аллергический бронхолегочный аспергиллез, варианты индивидуализации терапии астмы.

Издание предназначено для ординаторов, слушателей системы непрерывного медицинского образования, аспирантов, врачей-педиатров и врачей общей практики, пульмонологов, аллергологов-иммунологов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	8
Введение (Овсянников Д.Ю.)	10
Глава 1. Определение, эпидемиология, классификация и формулировка диагноза (Овсянников Д.Ю.)	13
1.1. <i>Определение</i>	13
1.2. <i>Эпидемиология</i>	14
1.3. <i>Классификация</i>	17
1.3.1. <i>Этиология</i>	17
1.3.2. <i>Тяжесть и течение</i>	19
1.3.3. <i>Период болезни</i>	21
1.3.4. <i>Уровень контроля</i>	24
1.3.5. <i>Фенотипы и эндотипы</i>	30
1.3.6. <i>Осложнения</i>	34
1.4. <i>Формулировка диагноза</i>	35
Глава 2. Этиология, патогенез и патологическая анатомия (Овсянников Д.Ю.)	37
2.1. <i>Этиология</i>	37
2.2. <i>Патогенез</i>	39
2.2.1. <i>Аллергическая бронхиальная астма</i>	39
2.2.2. <i>Вирус-индуцированная (инфекционно-зависимая) бронхиальная астма</i>	48
2.2.3. <i>Астма, индуцированная физической нагрузкой</i>	52
2.2.4. <i>Ночная астма</i>	53
2.2.5. <i>Кашлевая астма</i>	54
2.2.6. <i>Бронхиальная астма у детей с ожирением</i>	55
2.2.7. <i>Психогенная астма</i>	55
2.2.8. <i>Аспириновая астма</i>	58
2.2.9. <i>Аллергический бронхолегочный аспергиллез</i> ..	58

2.3. Воспаление, ремоделирование дыхательных путей, гиперреактивность бронхов и бронхиальная обструкция (Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И.).....	59
Глава 3. Клиническая картина (Овсянников Д.Ю.)	64
3.1. Обострение	64
3.2. Ремиссия	68
3.3. Атипичная клиническая манифестация	68
Глава 4. Диагностика (Овсянников Д.Ю.)	69
4.1. Анамнез и оценка симптомов	69
4.2. Лабораторно-инструментальная диагностика	76
4.2.1. Исследование функции внешнего дыхания и оценка обратимости бронхиальной обструкции (Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г.).....	76
4.2.2. Пульсоксиметрия и исследование газов крови.	81
4.2.3. Общий клинический анализ крови.....	82
4.2.4. Общий IgE.....	83
4.2.5. Специфическая аллергологическая диагностика.....	83
4.2.6. Исследование иммунного статуса.....	87
4.2.7. Эозинофильный катионный протеин.....	87
4.2.8. Периостин.....	88
4.2.9. Рентгенография грудной клетки.....	89
4.2.10. Компьютерная томография грудной клетки...	91
4.2.11. Бронхоскопия.....	92
4.2.12. Исследование мокроты.....	92
4.2.13. Исследование оксида азота в выдыхаемом воздухе (Фурман Е.Г., Елисеева Т.И.)	93
4.2.14. Серологические исследования.....	95
4.2.15. Консультации специалистов и ведение пациентов.....	96
4.2.16. Диагностика отдельных форм бронхиальной астмы.....	97
4.2.17. Диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза.....	97
4.3. Дифференциальная диагностика	101

4.3.1. Острые заболевания.....	101
4.3.2. Рецидивирующие заболевания.....	103
4.3.3. Хронические заболевания.....	104
4.4. Критерии диагноза на основе методов доказательной медицины	109
4.4.1. Критерии PRACTALL.....	109
4.4.2. Критерии ICON.....	110
4.4.3. Критерии GINA.....	111
Глава 5. Терапия (Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И.)	113
5.1. Обучение пациента и его семьи для достижения сотрудничества в контроле заболевания	114
5.2. Выявление факторов риска (триггеров) и уменьшение их воздействия	118
5.2.1. Элиминационные мероприятия по уменьшению воздействия клещей домашней пыли с доказанной эффективностью.....	119
5.2.2. Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с пылью.....	119
5.2.3. Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с аллергенами домашних животных и синантропных видов.....	120
5.2.4. Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с аллергенами грибов.....	120
5.2.5. Элиминационные мероприятия по уменьшению воздействия поллютантов.....	121
5.3. Длительная контролирующая базисная противовоспалительная терапия	122
5.3.1. Ингаляционные глюкокортикостероиды.....	123
5.3.2. Комбинированные препараты ИГКС/ДДБА....	127
5.3.3. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.....	129
5.3.4. Кромоны.....	130
5.3.5. Теофиллин замедленного высвобождения.....	130
5.3.6. Длительно действующий антихолинергический препарат.....	131
5.3.7. Моноклональные антитела.....	132

5.3.8. Пероральные глюкокортикостероиды.....	133
5.3.9. Принципы и ступени базисной противовоспалительной терапии.....	134
5.4. <i>Лечение обострений бронхиальной астмы</i>	151
5.4.1. Оценка состояния у детей с обострением бронхиальной астмы.....	151
5.4.2. Показания для госпитализации.....	154
5.4.3. Кислородотерапия.....	155
5.4.4. Ингаляционные коротко действующие β 2-агонисты	155
5.4.5. Антихолинергические препараты	157
5.4.6. Ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) через небулайзер.....	161
5.4.7. Системные глюкокортикостероиды.....	161
5.4.8. Сульфат магния.....	163
5.4.9. Теофиллин короткого действия.....	164
5.4.10. Неинвазивная вентиляция легких.....	166
5.4.11. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ).....	166
5.4.12. Ошибки терапии обострения бронхиальной астмы.....	167
5.5. <i>Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)</i>	168
5.5.1. Показания к проведению АСИТ.....	169
5.5.2. Противопоказания для проведения АСИТ.....	170
5.5.3. Выбор лечебного аллергена и метода проведения АСИТ.....	172
5.6. <i>Лечение особых контингентов пациентов и персонафицированная терапия бронхиальной астмы</i>	172
5.6.1. Пыльцевая бронхиальная астма.....	172
5.6.2. Бронхиальная астма у больных с ринитом, синуситом и полипозом носа.....	173
5.6.3. Пищевая аллергия, анафилаксия и бронхиальная астма.....	173
5.6.4. Вирус-индуцированная (инфекционно-зависимая) астма.....	174

5.6.5. Астма, индуцированная физической нагрузкой.....	174
5.6.6. Бронхиальная астма у больных ожирением.....	175
5.6.7. Бронхиальная астма у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.....	175
5.6.8. Аспириновая бронхиальная астма.....	176
5.6.9. Аллергический бронхолегочный аспергиллез.....	176
5.6.10. Хирургические вмешательства у больных бронхиальной астмой.....	177
5.6.11. Бронхиальная астма у детей с бронхолегочной дисплазией.....	178
5.6.12. Персонафицированная терапия бронхиальной астмы.....	180
Глава 6. Прогноз, реабилитация и профилактика	
<i>(Овсянников Д.Ю.)</i>	183
6.1. <i>Прогноз</i>	183
6.2. <i>Реабилитация</i>	185
6.2.1. Респираторная гимнастика.....	185
6.2.2. Лечебная физкультура и массаж.....	186
6.2.3. Спелеотерапия и галотерапия.....	186
6.2.4. Физиотерапия и акупунктура.....	186
6.2.5. Психотерапия и психологическая помощь.....	186
6.2.6. Вакцинация.....	187
6.2.7. Профилактика ОРЗ.....	188
6.2.8. Санаторно-курортное лечение.....	188
6.2.9. Фитотерапия.....	189
6.3. <i>Профилактика (Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю.)</i> ...	189
6.3.1. Первичная профилактика.....	190
6.3.2. Вторичная профилактика.....	191
6.3.3. Третичная профилактика.....	191
Заключение (Овсянников Д.Ю.)	192
Список использованной литературы	194
Сведения об авторах	211

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
АД – атопический дерматит
АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
АР – аллергический ринит
АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
БА – бронхиальная астма
БЛД – бронхолегочная дисплазия
БОС – бронхообструктивный синдром
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИФН- γ – интерферон- γ
КДБА – коротко действующие β_2 -агонисты
МОС – максимальная объемная скорость
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды
ПИД – первичный иммунодефицит
ПСВ – пиковая скорость выдоха
РОБ – рецидивирующий обструктивный бронхит
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО α – фактор некроза опухолей α

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЭКП – эозинофильный катионный протеин
FeNO (fraction of exhaled nitric oxide) – оксид азота в выдыхаемом воздухе
GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы
ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество
ICON (International consensus on (ICON) pediatric asthma) – Международный консенсус по педиатрической астме
Ig (immunoglobulin) – иммуноглобулин
ISAM (International Society for Aerosols in Medicine) – Международное общество по использованию аэрозолей в медицине
PaCO₂ (arterial carbon dioxide tension) – парциальное напряжение углекислого газа
PaO₂ (arterial oxygen tension) – парциальное напряжение кислорода
PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) – практическая аллергологическая педиатрическая группа по астме
SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) – SMART-терапия
SpO₂ (peripheral saturation O₂) – периферическая сатурация (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови)
Th (T-helper) – Т-хелпер

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА), известная человечеству по крайней мере со времен античности, является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, характеризуется гетерогенностью этиологических факторов и патогенетических механизмов развития, многоликостью клинической манифестацией от кашля и рецидивирующих инфекций дыхательных путей, протекая часто под маской группы диспансерного наблюдения «часто болеющих детей», до жизнеугрожающего астматического статуса. Полиморфизм клинических проявлений БА проявляется в вариабельности течения и тяжести, различной выраженности бронхиальной обструкции и гиперреактивности, разном ответе на бронходилататоры и средства базисной контролирующей противовоспалительной терапии. Задержка в постановке диагноза БА отмечается у 2/3 детей, страдающих данным заболеванием, составляя в среднем – 3,3 года, и связана с недостаточной терапией или вообще отсутствием лечения [Karadag B. et al., 2007; Lynch V.A. et al., 2010, 2012]. Напротив, ранняя диагностика БА и назначение адекватной терапии значительно снижают социально-экономический ущерб от БА и улучшают качество жизни пациентов.

Изучение БА всегда привлекало внимание педиатров, поскольку, хотя астма может начаться в любом возрасте, большая часть случаев заболевания начинается в детстве. В нашей стране большой вклад в изучение БА у детей внесли такие ученые, как С.Г. Звягинцева, Н.А. Тюрин – зав. кафедрой детских болезней (1975–1996 гг.), декан медицинского факультета (1981–1985 гг.) Университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы (ныне – Российский университет дружбы народов), С.Ю. Каганов, И.И. Балаболкин – авторы монографий, посвященных БА у детей.

В последние годы был создан целый ряд клинических рекомендаций для специалистов с целью выработки единого подхода к диагностике и ведению пациентов детского возраста с БА: регулярно пересматриваемая Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы GINA (Global Initiative for Asthma), Международные рекомендации практической аллергологической педиатрической группы по астме PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) 2008 г., Международный консенсус по педиатрической астме (International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma) ICON 2012 г. и ряд других. Основанные на новейших достижениях в области медицины, молекулярной биологии и фармакологии, анализе результатов многочисленных исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, данные рекомендации позволили существенно улучшить ведение пациентов с БА. Многие национальные рекомендации, включая национальную программу «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» Российского респираторного общества, подготовленную под руководством проф. Н.А. Геппе (обновленное, 5-е издание вышло в 2017 г.), федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой Министерства здравоохранения РФ и Союза педиатров России, в большой степени базируются на вышеуказанных международных согласительных документах.

Целью настоящей монографии является представление врачам-педиатрам, врачам общей практики, аллергологам-имунонологам, пульмонологам основных современных сведений о БА у детей, принципах ее диагностики, лечения и профилактики с учетом последних национальных и международных рекомендаций, а также результатов актуальных отечественных и зарубежных исследований. Мы старались не перегружать текст подробными результатами сложных научных исследо-

ваний, не представляющих существенного интереса для практического врача. Авторы надеются, что принципы и положения, представленные в книге, будут способствовать совершенствованию диагностики, терапии и профилактики БА у пациентов детского возраста.

ГЛАВА 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

1.1. Определение

Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, которое обычно характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей с развитием их гиперреактивности и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, переменных по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой спонтанно или под влиянием лечения обструкцией дыхательных путей.

В данном современном определении БА отражены три ключевые характеристики заболевания:

- гетерогенность, проявляющаяся различными фенотипами и эндотипами БА;
- хроническое воспаление дыхательных путей, являющееся основной мишенью базисной контролирующей терапии;
- переменная обструкция дыхательных путей, обнаруживаемая клинически и при функциональном исследовании [Ненашева Н.М., 2018].

Код по МКБ–10

J45 Астма

J45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента

J45.1 Неаллергическая астма

J45.8 Смешанная астма

J45.9 Астма неуточненная

J46 Астматический статус (Status asthmaticus)

1.2. Эпидемиология

Бронхиальная астма – самое частое хроническое заболевание легких у детей. Согласно отчету Глобальной сети астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время в мире около 334 млн человек страдают данным заболеванием, причем 14 % из них – дети. Дети и подростки до 15 лет особенно подвержены БА.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности БА во всем мире. В последние десятилетия в странах Западной Европы отмечено двукратное увеличение заболеваемости БА как у взрослых, так и у детей. Считают, что рост случаев БА за последние 50 лет связан с такими факторами, как сокращение контактов с бактериальными агентами в раннем детстве, изменение диеты и ожирение, уменьшение физической активности, сокращение времени пребывания на свежем воздухе, стресс, воздействие аэрополлютантов и экологических факторов, а также с улучшением диагностики [Ненашева Н.М., 2018].

По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность БА среди детей составляет 5,6–12 %. В наблюдениях III фазы Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии детского возраста ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) в 2007 г. распространенность симптомов БА у детей в возрасте 6–7 лет составила 11,1–11,6 %, среди подростков 13–14 лет 13,2–13,7 %, хотя эта методика учитывает детей не только с БА, но и с другими причинами астмоидного дыхания [Pearce N. et al., 2007]. В разных регионах Российской Федерации распространенность симптомов болезни у детей, согласно результатам данного исследования, составила 3–10 %. При сплошном клинико-функциональном исследовании в нашей стране БА выявляется у 2,5–3 % детей, однако на диспансерном учете состоит всего 1–2 %, что может свидетельствовать о гиподиагностике заболевания. Не наблюдаются в основном

больные с легкой формой заболевания, которые составляют в среднем 70 % всех детей с БА; 20–25 % больных имеют среднетяжелую и 5–8 % – тяжелую форму болезни.

Более высокие показатели распространенности БА у детей отмечаются в городах, по сравнению с сельской местностью, в регионах с выраженным загрязнением воздушной среды химическими соединениями. Также значительная заболеваемость БА регистрируется у детей в регионах с влажным климатом. Напротив, низкая распространенность БА у детей отмечается в районах Крайнего Севера. Распространенность астмы у детей снижается по мере увеличения высоты местности над уровнем моря. Риск БА значителен у детей, проживающих в сырых жилых помещениях, неблагоприятных жилищно-бытовых условиях, подверженных воздействию пассивного курения.

Распространенность БА варьирует в популяции в зависимости от половозрастных характеристик. До пубертатного периода БА чаще болеют мальчики, чем девочки, в пубертатном периоде частота заболевания становится одинаковой у лиц обоего пола, что связано с анатомической узостью бронхов у мальчиков по сравнению с девочками в возрасте до 12 лет. Пик возраста манифестации заболевания приходился на второй-третий год жизни. По нашим данным, БА манифестировала у детей в зависимости от возраста со следующей частотой: до 1 года – у 7 % больных, с 1 до 3 лет – у 28 %, с 4 до 5 лет – у 16 %, с 6 до 7 лет – у 18 %, с 8 до 10 лет – у 20 %, с 11 до 14 лет – у 9 %, с 14 до 16 лет – у 2 %. По данным других исследователей, две трети из всех пациентов заболевают в первые 3 года жизни, у 50–80 % детей с БА первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет. Однако часто до постановки диагноза БА проходит много времени. По данным Л.В. Соколовой (2002), лишь у 15,9 % детей диагноз БА устанавливается в первые 6 месяцев от начала болезни, у 18,8 % больных – спустя 2 года, через 5 лет – у 10,6 %, через 7–10 лет – у 10 % больных, через 11–14 лет – у 6,2 %.

Астма, атопический дерматит (АД) и аллергический ринит (АР) тесно связаны друг с другом. Атопический дерматит у детей первого года жизни может выступать в рамках так называемого атопического марша, при этом пик заболеваемости АД, который предвещает развитие БА и АР, наблюдается в первые годы жизни и затем уменьшается. По мере развития сенсibilизации и перехода от стартовой пищевой сенсibilизации к сенсibilизации к аэроаллергенам увеличивается частота БА и АР. Приблизительно 40 % детей, больных АД, развивают в последующем БА и практически столько же (30–40 %) – АР. Если у взрослых больных АР часто предшествует БА и через 5–8 лет у больных АР в 43–50 % случаев развивается БА, то у детей АР чаще развивается на фоне или после манифестации БА. В целом частота АР у пациентов с БА составляет 80 % и 10–40 % больных АР страдают БА. Пациенты, страдающие АР, имеют в три раза больше шансов заболеть БА, по сравнению со здоровыми [Аллергический ринит..., 2010; Овсянников Д.Ю., 2012].

Бронхиальная астма влияет на качество жизни детей, ограничивая их повседневную активность, лидирует среди причин пропусков школьных занятий, обращений в службу скорой медицинской помощи и госпитализаций по сравнению с любым другим хроническим заболеванием у детей. Степень достижения контроля БА у детей ниже по сравнению со взрослыми (15 % против 45 % соответственно) по данным 2012–2014 гг. [Carroll W.D. et al., 2012; Price D. et al., 2014].

1.3. Классификация

Классификационными критериями БА являются:

- этиология (аллергическая и неаллергическая БА);
- тяжесть (легкая, среднетяжелая, тяжелая БА);
- течение, оцениваемое на основании персистенции симптомов (БА интермиттирующего или персистирующего течения);
 - период болезни (обострение легкой, среднетяжелой, тяжелой степени, астматический статус; ремиссия);
 - уровень контроля на основе оценки текущих клинических проявлений заболевания (контролируемая, хорошо и/или частично контролируемая, неконтролируемая БА) и факторов риска неблагоприятных исходов БА;
 - фенотип и эндотип;
 - наличие осложнений.

Множество критериев, упоминаемых в классификации астмы, призваны учесть особенности течения заболевания и облегчить выбор препаратов базисной (контролирующей) и другой терапии [Намазова-Баранова Л.С. и др., 2015].

1.3.1. Этиология

В зависимости от этиологии выделяют аллергическую (атопическую) и неаллергическую (неатопическую) формы БА, которые характеризуются специфическими клиническими и иммунологическими признаками. Преобладающей (более 90 %) в детском возрасте является atopическая БА. При неаллергическом варианте аллерген-специфические антитела класса E при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень общего сывороточного иммуноглобулина E (IgE), отсутствуют другие доказательства участия в патогенезе заболевания реакций гиперчувствительности I типа по классификации R. Gell, P. Coombs (1964). Развитие неаллергической БА

может быть обусловлено острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), инфекциями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), воздействием поллютантов, физической нагрузкой, нарушением нейроэндокринной регуляции. У некоторых пациентов, которые в начале заболевания не могут быть охарактеризованы как атопики и не имеют сенсibilизации в раннем возрасте на распространенные аллергены, развитие IgE-опосредованной аллергии наступает позднее при экспозиции высоких доз аллергенов, часто в сочетании с адьювантами, такими как табачный дым, другие аэрополлютанты. Основные отличия аллергической и неаллергической БА представлены в табл. 1. К этиологической классификации БА близка классификация в зависимости от фенотипа и эндотипа заболевания.

Таблица 1

Сравнительная характеристика аллергической и неаллергической БА [по Н.М. Ненашевой, 2018]

Признак	Аллергическая БА	Неаллергическая БА
Семейный анамнез атопии	+	-
Другие проявления атопии (атопический дерматит, аллергический ринит)	+	-
Уровень эозинофилов в мокроте и крови	Повышен	Норма
Уровень общего IgE	Повышен	Норма
Специфические IgE	+	-
Кожные тесты с аллергенами	+	-
Уровень FENO	Повышен	Норма
Эффективность ИГКС	+	+/-
Эффективность АЛТР	+	+/-
Эффективность АСИТ	+	-
Эффективность анти-IgE-терапии	+	-

Примечания: IgE – иммуноглобулин E, FENO – фракция выдыхаемого оксида азота, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия.

1.3.2. Тяжесть и течение

В последних пересмотрах GINA 2006–2018 гг. развивается концепция о нецелесообразности выделения степеней тяжести БА для обычной клинической практики и целесообразности перехода на деление астмы по уровню контроля. Классификация БА по тяжести и течению представляет сложность, поскольку требует дифференциации между собственно тяжестью заболевания, ответом на лечение и другими факторами, например, приверженностью терапии (комплаентность). Классификация БА по степени тяжести рекомендуется только для научных целей и клинических исследований. Однако в нашей стране классификация БА по степени тяжести сохранена из-за важности первоначальной оценки тяжести заболевания, а также вследствие социальных и экспертных причин. Классификация тяжести БА основывается на таких клинкофункциональных параметрах заболевания, как количество дневных и ночных симптомов в день/неделю, и соответственно кратность применения коротко действующих β_2 -агонистов (КДБА, β_2 -адреномиметиков короткого действия), значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и проводится до начала базисной терапии (табл. 2).

Если пациент в течение нескольких месяцев находится на регулярной контролирующей терапии, то определить тяжесть БА позволяет объем получаемой им терапии, при которой достигается контроль заболевания. В этом случае тяжесть БА верифицируется следующим образом:

– легкая БА – это БА, которая хорошо контролируется при изолированном применении КДБА по потребности, или совместно с низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), или с антилейкотриеновыми препаратами, то есть с помощью ступеней терапии БА 1 и 2 (по GINA);

– среднетяжелая БА – это БА, которая хорошо контролируется с помощью терапии 3-й степени (по GINA), например, низких доз ИГКС в комбинации с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА);

– тяжелая БА – это БА, требующая терапии ступеней 4 и 5 (по GINA), например, использования высоких доз ИГКС/ДДБА для сохранения контроля или неконтролируемая БА, несмотря на эту терапию.

Таблица 2

Классификация БА по степени тяжести на основании клинической картины до начала терапии [GINA, 2006]

Характеристика	Степень тяжести			
	Интермиттирующая легкая	Персистирующая		
		легкая	средней тяжести	тяжелая
Дневные симптомы	< 1 раза в неделю	> 1 раза в неделю, но < 1 раза в день	Ежедневно	Ежедневно
Ночные симптомы	< 2 раз в месяц	> 2 раз в месяц	> 1 раза в неделю	Частые симптомы
Обострения	Кратковременные	Нарушают активность и сон	Нарушают активность и сон	Частые обострения
ОФВ1 или ПСВ (от должного)	$\geq 80 \%$	$\geq 80 \%$	60–80 %	$\leq 60 \%$
Вариабельность ПСВ или ОФВ1	< 20 %	≤ 20 –30 %	> 30 %	> 30 %

Примечания: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Важное условие верификации тяжелой БА – исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции, неконтролируемых сопутствующих заболеваний.

1.3.3. Период болезни

В зависимости от периода болезни выделяют обострение и ремиссию БА. Обострение БА – это острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния, обусловленного обструкцией нижних дыхательных путей. Обострение астмы характеризуется нарастающей одышкой, кашлем, свистящими хрипами или заложенностью, в тяжелых случаях – болью в грудной клетке либо комбинацией перечисленных симптомов, сопровождается снижением ПСВ и насыщения крови кислородом в периферической крови – периферической сатурации (SpO_2), гипоксемией и/или гиперкапнией.

В зависимости от этого различают обострения легкой, среднетяжелой, тяжелой степени и астматический статус (табл. 3). Термин «астматический статус» используется в России, США и Канаде, его эквивалентом является термин «тяжелое обострение БА». Астматический статус характеризуется выраженной и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, обусловленной обструкцией воздухопроводящих путей вследствие воспаления, диффузного отека слизистой оболочки бронхов, обтурации просвета бронхов слизистыми пробками и полного прекращения эвакуации мокроты при формировании резистентности больного к ранее проводимой бронхолитической терапии [Фурман Е.Г. и др., 2018]. Скорость развития тяжелого приступа БА не может служить диагностическим критерием астматического статуса, так как довольно часто тяжелый приступ БА развивается настолько быстро, что летальный исход может наступить в течение нескольких часов или даже минут.

Больных с угрозой остановки дыхания объединяют в группу пациентов с жизнеугрожающей астмой.

Кроме того, в ряде руководств в настоящее время выделяется наиболее тяжелый вид обострения БА – БА, близкая к фатальной, или околофатальная БА – эпизод тяжелого обострения БА, сопровождающейся остановкой дыхания,

нарушением сознания и прогрессирующей гиперкапнией, что требует госпитализации больного в ОРИТ, назначения респираторной терапии [Интенсивная терапия в пульмонологии, 2014].

Таблица 3

Определение тяжести обострений БА у детей*

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Астматический статус
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Резко снижена	Резко снижена или отсутствует
Сознание	Может быть возбужден	Обычно возбужден, иногда агрессия	Обычно возбужден, испуг	Заторможен или в состоянии спутанного сознания
Речь	Предложениями	Фразами	Словами	Не говорит
Положение тела	Может лежать	Предпочитает сидеть (из-за одышки)	Сидит, наклоняясь вперед (из-за одышки)	Сидит, наклоняясь вперед (из-за одышки)
Одышка	При ходьбе	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении**	В покое; прекращает принимать пищу**	Остановка дыхания неизбежна
Частота дыхательных движений***	Повышена	Повышена	Высокая	Парадоксальное дыхание или брадипноэ
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания, втяжение надключичных ямок	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальные движения грудной клетки и брюшной стенки

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Астматический статус
Свистящие хрипы	Умеренные, часто только при выдохе	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют («немое легкое»)
Пульс (в минуту)****	Умеренная тахикардия	Тахикардия	Выраженная тахикардия	Брадикардия
Парадоксальный пульс*****	Отсутствует < 10 мм рт. ст.	Может определяться 10–25 мм рт. ст.	Часто определяется 20–40 мм рт. ст.	Отсутствие позволяет предположить утомление дыхательной мускулатуры
ПСВ, % от должного или наилучшего индивидуального значения*****	> 80 %	60–80 %	< 60 %	Невозможно исследовать, или < 33 %
PaCO ₂	< 45 мм рт. ст.	< 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.
PaO ₂	В норме обычно нет необходимости измерять	> 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.
SpO ₂ (при дыхании воздухом)	> 95 %	91–95 %	< 90 %	< 88 %

Примечания:

- * наличие нескольких параметров (необязательно всех) означает обострение;
 ** у детей, которые не умеют говорить, и/или младенцы;
 *** нормальная частота дыхания у детей в состоянии бодрствования в зависимости от возраста: < 2 месяцев < 60 в минуту; 2–12 месяцев < 50 в минуту; 1–5 лет < 40 в минуту, 6–8 лет < 30 в минуту;
 **** нормальная частота пульса у детей в зависимости от возраста: 2–12 месяцев < 160 в минуту; 1–2 лет < 120 в минуту, 2–8 лет < 110 в минуту, необходимо ориентироваться на возрастные показатели;
 ***** парадоксальный пульс – это избыточное, по сравнению с нормой, снижение систолического артериального давления в момент вдоха;

***** изменения ПСВ более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических симптомов; исследуют у детей старше 5 лет; ПСВ – пиковая скорость выдоха; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в крови; PaO_2 – парциальное давление кислорода в крови; SpO_2 – периферическая сатурация кислорода (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови).

Обострение заболевания требует назначения терапии для его купирования.

Ремиссия – полное отсутствие симптомов болезни на фоне отмены базисной противовоспалительной терапии. Ремиссия может быть полная, неполная, спонтанная, фармакологическая. У некоторых детей иногда регистрируется спонтанная ремиссия заболевания.

1.3.4. Уровень контроля

Контроль – это купирование проявлений болезни при применении адекватной базисной противовоспалительной (контролирующей) терапии. Достижение контроля – основная цель лечения астмы. Уровень контроля БА указывает, насколько выраженными являются симптомы БА у пациента или насколько уменьшилась их выраженность в результате лечения [Елисеева Т.И., 2016].

По современным представлениям, контроль БА включает две составляющие: контроль симптомов и оценку факторов риска неблагоприятных исходов в будущем. Для того чтобы оценить состояние конкретного больного, врач, согласно рекомендациям GINA (2014–2018), должен провести мероприятия, представленные в табл. 4, после чего в соответствии с табл. 5 определить уровень контроля БА. Факторами риска являются факторы, повышающие для пациента риск обострений в будущем, снижения функции легких, побочных эффектов лекарственных препаратов (табл. 5).

Оценка состояния больного с БА [GINA, 2014–2018]

1. Контроль БА. Выраженность симптомов и оценка факторов риска
<ul style="list-style-type: none"> • Оценить контроль симптомов за последние 4 недели (см. табл. 5) • Определить любые другие факторы риска неблагоприятных исходов (см. табл. 5) • Измерить показатели функции легких до начала лечения, потом через 3–6 месяцев, затем периодически, например, ежегодно*
2. Проблемы, связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none"> • Зафиксировать текущую ступень терапии у пациента/родителей и спросить о побочных эффектах • Понаблюдать, как пациент пользуется ингалятором, проверить у него технику ингаляции • Провести откровенное обсуждение приверженности лечению • Проверить наличие у пациента/родителей письменного плана действий при БА • Узнать отношение пациента/родителей к болезни, цели, касающиеся БА
3. Есть ли сопутствующие заболевания?
<ul style="list-style-type: none"> • К ним относятся ринит, риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксия, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, депрессия и тревожность • Сопутствующие заболевания необходимо установить, поскольку они могут способствовать возникновению респираторных симптомов и низкому качеству жизни. Их наличие может усложнить ведение БА

Примечание:

* У детей младше ≤ 5 лет не является надежным методом исследования.

Таблица 5

Уровни контроля БА [GINA, 2014–2018]

А. Контроль симптомов БА				
За последние 4 недели у пациента отмечались		Уровень контроля		
Возраст ≤ 5 лет	Возраст старше 5 лет	Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще 1 раза в неделю	Дневные симптомы чаще чем 2 раза в неделю	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА				
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще чем 1 раз в неделю	Потребность в препарате для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
<p>Оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями.</p> <p>Функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов (но снижение ОФВ1 учитывается как фактор риска обострений).</p> <p>Измерять функцию легких в начале терапии, затем спустя 3–6 месяцев лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшего персонального ОФВ1 пациента, и затем периодически для оценки риска.</p>				
<p>Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • симптомы неконтролируемой БА, как указано выше; • чрезмерное использование КДБА (> 1 ингалятора 200 доз/месяц); • неадекватная терапия ИГКС: ИГКС не назначались; плохая приверженность лечению ИГКС; неправильная техника ингаляции; • низкий ОФВ1, особенно < 60 % от должного; • существенные психологические или социально-экономические проблемы; • контакт с триггерами (курение, аллергены); • 			<p>Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений*, даже если симптомы хорошо контролируются</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • увеличение фракции выдыхаемого оксида азота (FENO) у взрослых с аллергической БА, принимающих ИГКС; • коморбидные заболевания (ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия); • эозинофилия мокроты или крови; • беременность; <p>Для детей в возрасте ≤ 5 лет:</p> <ul style="list-style-type: none"> • одно или несколько тяжелых обострений в предшествующем году; • начало сезонного обострения, особенно осенью; • воздействие табачного дыма, аллергенов жилища (домашняя пыль, тараканы, животные, плесень), особенно в комбинации с вирусами, загрязнение воздуха внутри и вне помещения; • большие психологические или социально-экономические проблемы у ребенка или в семье; • несоблюдение приема препаратов для базисной терапии или неправильная ингаляционная техника. <p>Другие важные независимые факторы риска обострений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА; <p>≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев</p>	
<p>Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие или недостаточная терапия ИГКС; • воздействие табачного дыма, вредных химических, профессиональных агентов (профессиональное облучение); • низкий исходный ОФВ1; • хроническая гиперсекреция слизи; • эозинофилия мокроты или крови; <p>Для детей в возрасте ≤ 5 лет:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тяжелая астма с неоднократными госпитализациями; • острый бронхиолит в анамнезе; • недоношенность, низкий вес при рождении, большая прибавка массы тела в младенчестве 	

Факторы риска для развития побочных эффектов лекарственных средств:

- **системные побочные эффекты:** частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС; применение ингибиторов цитохрома P450;
- **местные побочные эффекты:** применение высоких доз или сильнодействующих ИГКС; неправильная техника ингаляции (**для детей в возрасте ≤ 5 лет:** умеренные/высокие дозы ИГКС и/или сильнодействующие ИГКС; неправильная техника ингаляции; недостаточная защита кожи и глаз при использовании ИГКС с помощью небулайзера или спейсера с лицевой маской)

Примечания: * По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА; КДБА – коротко действующие β2-агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ГКС – глюкокортикостероиды.

Во многом сходный, но более простой вариант оценки контроля БА у детей предлагается в Международном консенсусе по педиатрической астме ICON, в котором выделяется 4 степени контроля БА – полный, хороший, частичный, отсутствие (табл. 6).

Таблица 6

Уровни контроля БА [Rossenwasser L.J. et al., 2012]

Область контроля	Показатели	Уровень контроля			
		Полный	Хороший	Частичный	Нет
Текущие нарушения	Дневные симптомы	Нет	< 2/неделю	> 2/неделю	Постоянно
	Ночные симптомы/ пробуждения	Нет	< 1/месяц	> 1/месяц	Еженедельно
	Необходимость экстренного приема лекарств	Нет	< 2/неделю	> 2/неделю	Ежедневно
	Ограничение активности	Нет	Нет	Незначительное	Значительное

Окончание табл. 6

Область контроля	Показатели	Уровень контроля			
		Полный	Хороший	Частичный	Нет
	Функция легких (ОФВ1, ПСВ, от нормы или от лучшего показателя пациента)	> 80 %	> 80 %	60–80 %	< 60 %
Риск	Обострения (за год)	0	1	2	> 2
	Побочные эффекты при приеме лекарств	Нет		Различные	

Примечание: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

По сравнению с тяжелой БА в реальной клинической практике существенно больше пациентов с трудной для контроля БА. К данной группе больных относятся пациенты с такими факторами риска, препятствующими достижению контроля, как:

- некомпенсированные сопутствующие, коморбидные заболевания (дисфункция голосовых связок, ГЭРБ, ожирение, синдром ночного апноэ, аллергический бронхолегочный аспергиллез, бронхоэктазы, аллергический риноконъюнктивит, депрессия/тревога, дисфункция дыхания, хронический риносинусит с/без назальных полипов);

- курение;

- проблемы приверженности терапии, несоответствующего или неправильного использования лекарств, включая ошибки использования ингаляторов и некорректную технику ингаляции;

- значимое воздействие аллергенов, особенно грибковых.

1.3.5. Фенотипы и эндотипы

В России, начиная с 70-х гг. XX в., существовало мнение, что БА неоднородна, общепринятым оно стало в 2014 г., когда в консенсусе GINA было дано определение астмы как гетерогенного заболевания. Эта концепция нашла свое практическое подтверждение при выделении отдельных групп больных и использования персонализированного подхода к терапии соответственно фенотипу заболевания.

Наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА приблизился Г.Б. Федосеев, который еще в 1982 г. представил клинико-патогенетические варианты БА: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, дисгормональный, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, астма физического усилия. Патогенетические формы БА по дебюту в педиатрии обосновал в оригинальной классификации заболевания выдающийся отечественный педиатр, «философ от педиатрии» И.М. Воронцов, выделявший атопическую, паторецепторную, ирритантную, дисметаболическую БА, астму гастроэзофагеального рефлюкса и «компонентную» астму при других заболеваниях, таких как болезнь Хайнера («астма молочных преципитатов»), муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия (БЛД), облитерирующий бронхиолит [Бронхиальная астма, 1996].

Определение фенотипа БА и связанного с ним эндотипа становится ключевым для выбора оптимальной терапии, позволяя обеспечить дифференцированный, индивидуализированный подход к лечению. Фенотип (от греч. *phainotip* – являю, обнаруживаю) рассматривается как совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития, своеобразный «вынос» генетической информации навстречу факторам среды; это клинически наблюдаемые паттерны, клинические и морфологические находки, ответ на ле-

чение. Фенотип формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов. Эндотип описывает ключевые патогенетические механизмы для определенного фенотипа астмы [Астафьева Н. Г. и др., 2015]. Эндотип – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. По сути, каждый пациент может иметь собственный специфический фенотип БА, но выделение фенотипа БА подразумевает группу или подгруппу больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания. Распознавание фенотипов может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии заболевания [Курбачева О.М., Павлова К.С., 2013].

В согласительном документе PRACTALL (2008) у детей в возрасте старше 2 лет выделяются 4 фенотипа БА:

- 1) вирус-индуцированный фенотип;
- 2) астма, индуцированная физической нагрузкой;
- 3) фенотип аллергической (аллерген-индуцированной) астмы и
- 4) БА неизвестной этиологии (рис. 1).

В соответствии с данным алгоритмом первый вопрос, который должен быть задан: чувствует ли ребенок себя здоровым в период между развитием симптомов заболевания? Если ответ на данный вопрос утвердительный, следует в первую очередь рассмотреть возможность наличия вирус-индуцированной БА и БА, индуцированной физической нагрузкой. Для любого из этих фенотипов является возможным наличие у ребенка атопических заболеваний, что должно быть проверено.

Если ребенок не чувствует себя здоровым в периоды между появлением клинической симптоматики и не соответствует критериям двух вышеуказанных фенотипов, возможно наличие у него клинически актуальной сенсibilизации и БА, индуцированной аллергеном, или БА неизвестной этиологии. Аллергическая (атопическая) БА – наиболее частый и заметный фенотип среди детей более старшего возраста. В данном

случае возможен широкий спектр этиологических факторов, включая экспозицию неизвестного аллергена или раздражающего вещества. Таким образом, среди детей дошкольного возраста (от 3 до 5 лет) стойкость проявлений БА в течение года является ключевым дифференциальным признаком фенотипа заболевания.

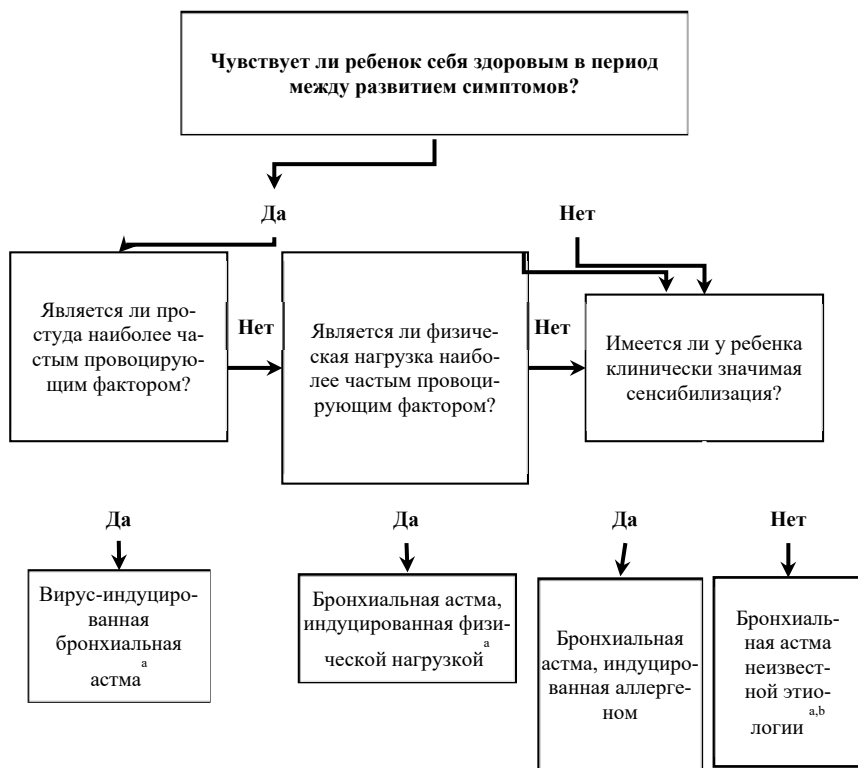


Рис. 1. Фенотипы БА у детей в возрасте старше 2 лет
[Bacharier L.V. et al., 2008]

^a У ребенка могут также отмечаться атопические состояния.

^b Сюда могут относиться различные этиологические факторы, включая экспозицию неизвестного аллергена или раздражающего вещества.

В согласованном отчете PRACTALL рекомендуется выполнение исследований – скарификационных тестов или определение специфических IgE in vitro. Выявление сенсибилизации является подтверждением фенотипа аллерген-индуцированной БА. Отсутствие специфического аллергического триггера может указывать на фенотип неаллергической БА. Однако вероятность данного фенотипа необходимо рассматривать с осторожностью, поскольку невозможность идентифицировать аллергический триггерный феномен может являться лишь свидетельством того, что он просто не был обнаружен.

Впервые в GINA пересмотра 2014 г. приводятся фенотипы БА, которые могут быть довольно легко идентифицированы:

- аллергическая БА;
- неаллергическая БА;
- БА с поздним дебютом;
- БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- БА у больных с ожирением.

Аллергическая БА – наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (АД, АР, пищевая и лекарственная аллергия) в личном или семейном анамнезе. У пациентов с этим фенотипом БА при исследовании индуцированной мокроты до лечения часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. У пациентов с аллергической БА обычно наблюдается хороший ответ на терапию ИГКС.

Неаллергическая БА чаще имеет место у некоторых, чаще взрослых, больных, она не связана с аллергией, характеризуется различными вариантами воспаления дыхательных путей (нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным), не всегда хорошим ответом на терапию ИГКС.

БА с поздним дебютом манифестирует во взрослом возрасте, чаще у женщин. У таких больных аллергия чаще отсутствует, им требуются более высокие дозы ИГКС, или они являются относительно рефрактерными к терапии ГКС.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей имеет место у пациентов с длительным анамнезом БА, фиксированная обструкция дыхательных путей формируется вероятно вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

БА у больных с ожирением характеризуется выраженными респираторными симптомами и незначительным эозинофильным воспалением с плохим ответом на терапию ИГКС.

Попытка выделения и характеристики эндотипов БА была сделана J. Lötval с колл. (2011), которыми на основании клинических характеристик, биомаркеров, результатов исследования функции легких, гистопатологии, эпидемиологии и ответа на терапию было предложено шесть эндотипов заболевания:

- 1) аспириновая БА;
- 2) БА, ассоциированная с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (микозом);
- 3) аллергическая БА у взрослых;
- 4) свистящие хрипы у детей с высоким риском БА;
- 5) поздняя БА с выраженной персистирующей эозинофилией;
- 6) БА спортсменов/лыжников.

1.3.6. Осложнения

Осложнения БА включают в себя ателектаз; гиповентиляционную пневмонию, нередко рецидивирующую; пневмоторакс; интерстициальную эмфизему легких; пневмомедиастинум; подкожную эмфизему; бронхоэктазы; эозинофильные легочные инфильтраты, при которых в первую очередь необходимо думать об аллергическом бронхолегочном аспергиллезе.

1.4. Формулировка диагноза

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по БА в диагнозе должны быть указаны:

- этиология БА, если таковая установлена;
- степень тяжести и уровень контроля;
- обострение (при наличии) с указанием степени тяжести и осложнений (при наличии);
- сопутствующие заболевания, которые могут оказывать влияние на течение заболевания.

Примеры формулировок диагноза могут быть следующими.

Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое интермиттирующее течение, контролируемая, период ремиссии. Поллиноз, сенсibilизация на пыльцу березы.

Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, обострение средней степени тяжести. Аллергический ринит, персистирующий, обострение. Атопический дерматит, распространенная эритематозно-сквамозная форма, обострение. Поливалентная сенсibilизация (к клещу домашней пыли, шерсти кошки, плесневым грибам).

Бронхиальная астма, неатопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, астматический статус, подкожная эмфизема, пневмомедиастинум.

По нашим наблюдениям, нередко вместо диагноза БА у детей используются другие термины, которые можно назвать эвфемизмами. В филологии эвфемизм – это слово или выражение, употребляемое взамен другого, которое по каким-либо причинам неудобно или нежелательно произнести (по причине его табуированности, традиционного неприменения или грубости). Эвфемизмами БА у наблюдавшихся нами пациентов были такие термины, как «БОС», «РОБ», «рецидивирующий обструктивный аллергический бронхит», «респиратор-

ный аллергоз», «формирующаяся БА», «астматический бронхит», «респираторное нарушение неуточненное», «аллергический трахеобронхит с обструктивным синдромом», «гиперреактивность дыхательных путей» и т.п. Необходимо помнить, что подмена диагноза БА «смягченными» из деонтологических соображений успокаивает родителей больного ребенка и дезориентирует врача, является причиной отсутствия контролирующей терапии или ее позднего назначения.

ГЛАВА 2 ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

2.1. Этиология

Развитие БА связано с комплексным воздействием эндогенных и экзогенных факторов, которые условно подразделяются на факторы риска возникновения БА (предрасполагающие к развитию болезни и причинные, вызывающие БА у предрасположенных лиц) и факторы, вызывающие обострение БА и/или способствующие сохранению симптомов – так называемые триггеры (табл. 7).

Таблица 7

Этиологические факторы БА у детей

Предрасполагающие (внутренние) факторы
Генетическая предрасположенность: <ul style="list-style-type: none">• гены врожденного иммунитета и иммунорегуляции;• гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов II типа;• гены иммунитета слизистых оболочек; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью
Избыточная масса тела и ожирение
Мужской пол ребенка (до 10 лет)
Роды кесаревым сечением, транзиторное тахипноэ новорожденного
Недоношенность и малая масса тела при рождении (менее 2500 грамм)
Новорожденный, маленький или большой для гестационного возраста
Бронхолегочная дисплазия
Большая прибавка массы тела в младенчестве
Первичные иммунодефициты (гуморальные)
Дефицит витамина D, E
Гастроэзофагеальный рефлюкс
Эозинофильный эзофагит

Причинные (внешние) факторы
<p><i>Аллергены вне жилища:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • пыльца деревьев (береза, ольха, лещина, дуб, вяз, клен) – апрель-июнь; злаковых (луговых) трав (тимopheевка, овсяница, костер, ежа, райграс, лихoxвост, рожь) – июнь-июль; сорняков (лебеда, полынь, амброзия) – август-сентябрь*; • плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>, <i>Cladosporium</i>) – сентябрь-октябрь* <p><i>Аллергены внутри жилища (бытовые):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • клещи домашней пыли (<i>Dermatophagoides farinae</i>, <i>pteronysinus</i>); • теплокровные домашние животные (кошки, собаки и др.); • синантропные виды (мыши, крысы, тараканы); • плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>, <i>Penicillium</i>); • сухой корм для аквариумных рыбок (рачки циклопы, дафнии); • перо/пух <p><i>Пищевые аллергены, раннее (до 3 месяцев) искусственное вскармливание</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Респираторные инфекции (преимущественно вирусные, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>) • Курение (активное, пассивное) • Загрязнение воздуха • Лекарства, в частности использование ацетаминофена (парацетамола) и антибиотиков в первые годы жизни • Вакцины
Триггеры
<p>Аллергены</p> <p>Воздушные поллютанты (внутренние и внешние)**</p> <p>Ирританты (аэрозоли, краски)***</p> <p>Респираторные инфекции</p> <p>Физическая нагрузка</p> <p>Изменение погоды, грозы весной во время цветения («грозовая» БА)</p> <p>Пищевые аллергены и добавки</p> <p>Лекарства:</p> <ul style="list-style-type: none"> – аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства; – антибиотики и др. <p>Стресс и чрезмерные эмоциональные нагрузки</p> <p>Курение (активное, пассивное)</p>

Примечания:

* Причина сезонных обострений БА, указана сезонность в средней полосе России.

** Поллютанты (от англ. pollutant – загрязнитель) – антропогенные агенты, попадающие в окружающую природную среду в количествах, превышающих фоновые значения и вызывающие ее загрязнение.

*** Ирританты – вещества, вызывающие раздражающее действие при попадании на слизистые оболочки или кожу.

2.2. Патогенез

С патогенетической точки зрения БА представляет собой гетерогенное, «многоликое» заболевание, в связи с чем выделяют ряд фенотипов, эндотипов, или клинико-патогенетических вариантов и особых форм БА, встречающихся как изолированно (что встречается редко), так и совместно, характеризующихся некоторыми специфическими особенностями патогенеза, которые необходимо учитывать при клинической диагностике, терапии и профилактике. Такими вариантами БА являются следующие:

- 1) аллергическая БА;
- 2) вирус-индуцированная (инфекционно-зависимая) БА;
- 3) астма, индуцированная физической нагрузкой;
- 4) ночная астма;
- 5) кашлевая астма;
- 6) бронхиальная астма у детей с ожирением;
- 7) психогенная астма;
- 8) аспириновая астма;
- 9) аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Целесообразным представляется рассмотреть патогенез БА по отдельности для каждого из перечисленных клинико-патогенетических вариантов заболевания [Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2015].

2.2.1. Аллергическая бронхиальная астма

Аллергия или гиперчувствительность – это собирательное название группы типовых иммунопатологических процес-

сов, развивающихся в сенсibilизированном организме генетически предрасположенных лиц, в рамках вторичного иммунного ответа, при контакте с антигеном, вызвавшим сенсibilизацию. Каждый из таких процессов чаще всего имеет своим итогом гиперэргическое воспаление, то есть воспаление, сопровождающееся повреждением органов и тканей. Антигены, провоцирующие аллергию, получили название аллергенов. Основные аллергены, причастные к развитию БА, представлены в табл. 7.

В соответствии с классической классификацией R. Gell и P. Coombs (1964) выделяют четыре типа реакций гиперчувствительности. Тип I (атопия) характеризуется связыванием IgE с Fc-рецепторами тучных клеток. При контакте с аллергеном происходит перекрестное связывание IgE; оно вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение ими медиаторов аллергических реакций.

Аллергический процесс последовательно проходит иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии. Данная периодизация была предложена основоположником отечественной аллергологии А.Д. Адо. Результаты современных исследований позволили детализировать события аллергического ответа, происходящие на данных стадиях, и их участников. Схематично патофизиологию атопической БА можно представить следующим образом.

Иммунологическая стадия охватывает все изменения в иммунной системе с момента первого поступления аллергена в организм до соединения эффекторов иммунного ответа (антител) с повторно поступившим в организм аллергеном. Аэроаллергены, будучи очень мелкими частицами, преодолевают защитные барьеры дыхательных путей и взаимодействуют с клетками. Антиген-презентирующие клетки (в легких это преимущественно дендритные клетки, мигрирующие из крови в слизистую оболочку дыхательных путей после предшествующей ингаляционной экспозиции аллергена) по-

глощают аллерген, «процессируют» его и презентуют фрагменты (эпитопы) Т-хелперам (Th) и Т-клеткам памяти. Для иммунологической регуляции течения аллергического заболевания определяющим представляется, какой тип иммунного ответа с преобладанием CD3+CD4+-лимфоцитов Th I или II типа доминирует у данного пациента. Между собой Th1- и Th2-лимфоциты различаются по набору секретируемых медиаторов иммунного ответа, или цитокинов, интерлейкинов (ИЛ). Так, главными цитокинами Th1 являются провоспалительные молекулы интерферона- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухолей α (ФНО α), ИЛ-2. Цитокины Th2 вызывают следующие основные клеточные эффекты: пролиферацию и активацию тучных клеток (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-13); синтез IgE В-лимфоцитами (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), активацию базофилов и эозинофилов (ИЛ-5). Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 способствуют экспрессии молекулы клеточной адгезии сосудистого эндотелия 1-го класса VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) на эндотелиоцитах и приводят таким образом к миграции эозинофилов из кровеносного русла в ткани.

При активации «наивной» CD3+CD4+Th0 клетки в регионарной лимфоидной ткани происходит выбор пути дифференцировки Th0 в сторону или Th1 или Th2. Дихотомия дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов в процессе развития иммунного ответа с возникновением либо Th1, либо Th2 получила название иммунное отклонение, или девиация иммунного ответа в сторону той или иной субпопуляции. Эта дихотомия Т-хелперов играет важнейшую роль в формировании иммунопатологии, поскольку превращение Th0 в Th1 приведет к реакции хронического воспаления, гиперчувствительности замедленного типа, а трансформация в Th2 – к гуморальному, прежде всего атопическому, иммунному ответу. Th2-девиация иммунного ответа – основная причина атопии. Бронхиальную астму, связанную с Th2-поляризацией, иногда называют Т2-астмой, имея в виду аллергический (атопический) фе-

нотип заболевания. Вместе с тем и другие фенотипы БА (аспириновая, физического усилия, эозинофильная) связаны с преобладанием Th2-клеток. По контрасту такие фенотипы, как БА с очень поздним началом (взрослых), с ожирением, курением, нейтрофильная и малогранулоцитарная (обусловленная гладкомышечными клетками) БА, относятся к вариантам заболевания с преобладанием активности Th1-клеток [Ненашева Н.М., 2018]. Th1- и Th2-клетки находятся во взаимно антагонистических отношениях, регулируют друг друга по механизму реципрокной регуляции (рис. 2).

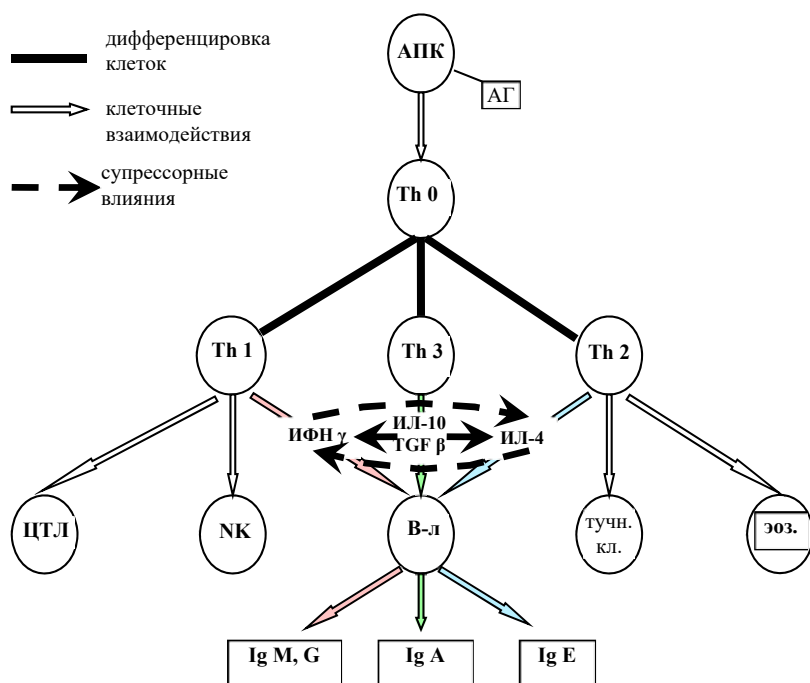


Рис. 2. Th1/Th2/Th3-парадигма

АПК – антиген-презентирующая клетка; АГ – антиген; Th – Т-хелперы;
 ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; В-л. – В-лимфоциты;
 NK – NK-клетки; тучн. кл. – тучные клетки; эоз. – эозинофилы

Соотношение Th1 и Th2 в разные возрастные периоды имеет определенные различия [Мазурин А.В., Воронцов И.М., 1999]. Если у здоровых взрослых отмечается относительное преобладание Th1 и отношение Th1:Th2 в периферической крови составляет 4:3, то в пуповинной крови это отношение 1:10–100, то есть для плода и новорожденного ребенка характерна Th2-поляризация. Она в большой степени определяет физиологическое течение беременности. Доминирование во внутриутробной жизни выработки Th2 носит адаптивный характер и направлено на защиту плаценты от потенциальной токсичности Th1. К примеру, было установлено, что у женщин, страдающих АР, легче и быстрее наступает беременность, по сравнению с женщинами, не имеющими данного заболевания. Соответственно, у этих женщин чаще будут рождаться дети с АР.

Доминирование Th2 персистирует еще в течение какого-то времени после рождения. В течение этого времени ребенок, с одной стороны, предуготован к развитию атопии, отмечается феномен «открытого окна» для внешней сенсibilизации и манифестации атопических заболеваний (АД, БА, АР). С другой стороны, благодаря начинающейся еще внутриутробно и наиболее выраженной при рождении через естественные родовые пути физиологической микробной колонизации лакто- и бифидобактериями, частым вирусным и бактериальным инфекциям со стимуляцией Th1 происходит переключение доминирующего Th2-пути ответа на Th1-ответ, типичный для противоинфекционного иммунитета у взрослых.

В настоящее время доказано возможное протективное действие различных перенесенных в грудном и раннем детском возрасте инфекций (респираторных, кишечных, гельминтозов) на развитие атопических заболеваний. Это может быть связано с конкурентным воздействием микробных антигенов на Th1, которые вырабатывают ИФН- γ , переключающий потенциально атопичный Th2-ответ, свойственный

плоду и новорожденному, на Th1-ответ взрослых. Высказывается предположение, что многие гены, принимающие участие в синтезе IgE и ремоделировании дыхательных путей, могут быть «законсервированными» фетальными генами, которые не были подавлены в раннем младенческом периоде. Таким образом, инфекции, перенесенные детьми в возрасте до 10 месяцев – 3 лет жизни (по разным данным), могут иметь профилактическое влияние на развитие аллергических заболеваний у детей.

Данная концепция получила название «гигиенической», так как основанием для нее послужили проспективные наблюдения за детьми, проживающими в разных гигиенических условиях. Частота аллергических заболеваний была ниже в семьях с меньшим достатком, наличием младших братьев и сестер, проживающих в худших социально-экономических условиях и в сельской местности, где есть скотный двор, или дети употребляли некипяченое коровье молоко. Аналогичным образом, по некоторым данным, у детей, в доме с которыми живут две или более собаки или кошки, было менее вероятно возникновение аллергии, чем у детей, у которых нет собак или кошек, хотя по-видимому эти данные распространяются только на маленьких детей [Современные принципы..., 2018]. Согласно гигиенической теории, могут предупреждать развитие БА проживание в сельской местности, вагинальные роды, большие семьи, перенесенные ребенком детские инфекционные болезни, включая паразитарные и доминирование лактобактерий в микрофлоре кишечника, чему способствуют вагинальные роды и естественное вскармливание. Подавление роста эндогенной микрофлоры антибиотиками, нередко назначаемыми детям без показаний, может способствовать замедлению созревания Th1-ответа, повышая риск развития БА, – каждый курс антибиотиков повышает относительный риск астмы на 15 %.

Косвенным подтверждением вклада Th2-поляризации в развитие БА служит низкая частота, в основном, легкой БА

у больных сахарным диабетом 1-го типа – типичного Th1-зависимого заболевания, что можно расценивать как обратную коморбидность [Овсянников Д.Ю. и др., 2013; Халед М., 2017]. В то же время при другом Th1-зависимом заболевании, целиакии, частота БА повышена [Алексеева О.В. и др., 2019].

При астме снижена функция регуляторных Т-клеток (Treg), разновидностью которых являются Th3-лимфоциты, продуцирующие трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и ИЛ-10, обладающие супрессорным воздействием как на Th1, так и на Th2 (рис. 2). Дефицит витамина D приводит к нарушению иммунного ответа, в частности, оказывает ингибирующее действие на Treg-лимфоциты, одним из стимулов развития которых как раз и является холекальциферол.

Кроме ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, которые продуцируются Th2 и регулируют эозинофильное воспаление, важным провоспалительным цитокином при БА является также ИЛ-17 – продукт отдельной субпопуляции CD4⁺ Т-клеток Th17. Возможная патогенетическая роль ИЛ-17 в развитии БА включает участие в развитии бронхиальной гиперреактивности и нейтрофилии слизистой оболочки дыхательных путей. Пациенты с БА, обусловленной Th17, хуже отвечают на терапию глюкокортикостероидами (ГКС).

Суть *патохимической стадии* заключается в образовании и выделении биологически активных медиаторов воспаления после связывания IgE с высоко аффинными рецепторами тучных клеток и базофилов. Медиаторы аллергии I типа включают в себя продукты тучных клеток, базофилов, эозинофилов (гистамин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, основной катионный протеин эозинофилов, арилсульфатаза, цитокины и др.). Эффекты различных медиаторов аллергии на патофизиологические механизмы БА представлены в табл. 8.

С клинической и терапевтической точки зрения медиаторы, участвующие в патогенезе астмы, можно разделить на

две группы в зависимости от клинического эффекта их ингибиторов или антагонистов:

– медиаторы, роль которых в патогенезе острой БА представляется относительно незначительной из-за отсутствия эффекта их потенциальных антагонистов или ингибиторов синтеза (гистамин; простагландин D₂; фактор активации тромбоцитов);

– медиаторы, роль которых в патогенезе доказана эффективностью лекарственной терапии (лейкотриены С₄, D₄, В₄; ацетилхолин; ИЛ–4; ИЛ–5; ИЛ–13; ИЛ–17).

Таблица 8

**Эффекты медиаторов воспаления при развитии БА
[по Santani A., 2008; Barnes P.J., 1993; Kaliner M.A., 1987]**

Медиатор	Эффекты				
	Повышение сосудистой проницаемости	Бронхоконстрикция	Гиперсекреция слизи	Отек слизистой оболочки бронхов	Гиперреактивность бронхов
Гистамин	+	+	+	-	+
Брадикинин	++	+	-	+	-
Ацетилхолин	-	+	-	-	-
Фактор активации тромбоцитов	++	++	-	+	++
Лейкотриены С ₄ , D ₄ , В ₄	++	++	+	+	+
Простагландины D ₂ , F _{2α}	+	++	-	-	+
Серотонин	+	+/-	+/-	+/-	-

Лекарственные препараты, активные в отношении второй группы медиаторов, включают в себя соответственно антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), М-холиноли-

тики и препараты моноклональных антител, как уже зарегистрированные в мире (меполизумаб, реслизумаб), так и препараты, в отношении которых клинические исследования продолжаются (остальные):

- антагонисты ИЛ–5 – меполизумаб (зарегистрирован в России, США, европейских странах, включен в международные рекомендации по лечению БА GINA в качестве дополнительной терапии БА на 5-й ступени у пациентов в возрасте старше 18 лет) и реслизумаб (зарегистрирован в США и Европе для лечения больных старше 18 лет с тяжелой эозинофильной БА);

- антагонист рецептора ИЛ–5 – бенрализумаб (согласно GINA 2018 г. рекомендован для пациентов в возрасте ≥ 12 лет с тяжелой эозинофильной БА);

- антагонисты ИЛ–13 – лебрикизумаб, тралокинумаб;

- антагонист α -субъединицы рецептора ИЛ–4 – дупилумаб (способен блокировать также активность ИЛ–13);

- антагонист ИЛ–17A – секукинумаб;

- антагонист рецептора ИЛ–17A – бродалумаб.

Биологические препараты являются многообещающими для пациентов с резистентной к традиционной терапии тяжелой астмой, будучи направлены на подавление действия конкретных медиаторов и механизмов, формирующих тот или иной фенотип/эндотип БА.

Патофизиологическая стадия, или стадия клинических проявлений, характеризуется патогенным действием медиаторов на клетки, ткани и органы организма. При БА это бронхи. В развитии аллергического ответа при БА выделяют раннюю и позднюю фазы, различия клинических проявлений которых связывают с действием различных медиаторов (табл. 9).

**Характеристика ранней
и поздней фазы аллергического ответа при БА
[по Carroll M.P. et al., 1993]**

Показатели	Ранняя фаза	Поздняя фаза
Динамика развития симптомов	Быстрое снижение бронхиальной проходимости, острая экспираторная одышка	Медленное развитие приступа удушья
Начало реакции после контакта с аллергеном	Через 1–2 минуты	Через 4–6 часов
Максимум реакции	Через 15–20 минут	Через 6–8 часов
Длительность реакции	1–2 часа	8–12 часов
Участвующие в реакции клетки	Тучные клетки, базофилы	Тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, тромбоциты
Важнейшие медиаторы	Гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов	Хемотаксические медиаторы, эозинофильный катионный протеин, цитокины, адгезивные молекулы
Ведущий механизм	Бронхоспазм	Воспаление, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи
Частота при БА	100 %	25 %

2.2.2. Вирус-индуцированная (инфекционно-зависимая) бронхиальная астма

Инфекции респираторного тракта, главным образом вирусные, могут провоцировать обострения БА; больные БА более подвержены респираторным инфекциям, чем здоровые. Данный вариант БА получил название вирус-индуцированной БА (прежнее название: инфекционно-зависимая).

В настоящее время детально установлены разнообразные иммунологические и неспецифические механизмы вирус-

индуцированной БА. Первые включают в себя выработку общего и специфических Ig E, развитие гиперчувствительности замедленного типа. Синтез специфических IgE на вирус может быть обусловлен как особенностями макроорганизма, так и биологическими свойствами возбудителя. Обострение БА на фоне вирусных инфекций связывают с повышенной выработкой ИЛ-4 и ИЛ-5 вследствие аномальной Th2-поляризации лимфоцитов, характерной для этих больных, в то время как здоровые люди отвечают на вирусную инфекцию активацией Th1-клеток и выработкой ИФН- γ . Вирусы инфицируют клетки эпителия, способствуя синтезу хемокинов, привлекающих Th2-клетки в дыхательные пути, тем самым повышают секрецию ИЛ-4, 5, 13 с привлечением эозинофилов. Высокие уровни специфических IgE-антител при респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции объясняют уникальными биологическими свойствами РСВ, G-гликопротеин которого обладает способностью стимулировать выделение Th2-лимфоцитами ИЛ-4 и ИЛ-5 за счет слабой интерферогенной активности.

Вирусы, действуя через неспецифические механизмы, и у лиц без предрасположенности к аллергии, ранее здоровых, создают в респираторном тракте все необходимые условия для формирования гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития БА. Это становится возможным в условиях повреждения эпителия дыхательных путей, ухудшения состояния мукоцилиарного клиренса и реологии мокроты, активной выработки медиаторов воспаления, в частности ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, лейкотриенов и интенсификации свободнорадикального окисления липидов в бронхиальной стенке с развитием воспалительного отека и анатомического сужения дыхательных путей, дисфункции местной нервной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов (дисбаланс парасимпатической иннервации за счет повышения чувствительности

ирритантных рецепторов и утраты M2 мускариновых рецепторов, снижение β -адренергической иннервации, активация нехолинэадренергической нервной регуляции).

Через нервные пути включаются бронхоконстрикторные рефлексы и усиливается выделение слизи и серозного экскрета. Одновременно прямым путем и через нейромедиаторы активируются тучные и другие клетки слизистой оболочки, поэтому и при неатопических вариантах астмы может отмечаться определенная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки. Данный нейрогенный механизм воспаления действует и при atopической БА, а также при воздействии ирритантов. Нарушение клиренса содержимого бронхов и повышение проницаемости поврежденного эпителия создает возможность дополнительного инфицирования бронхов бактериями и усиления проникновения через слизистую оболочку бронхов ингалированных аллергенов и токсических веществ. Таким образом, инфекция и аллергия у больных БА взаимно потенцируют друг друга. Перенесенный в раннем возрасте острый бронхолит, особенно риновирусной этиологии, – фактор риска развития БА в последующем.

В различных возрастных группах отмечаются различия в спектре основных ОРВИ, приводящих к обострениям БА (табл. 10).

Таблица 10

**Респираторные вирусы, приводящие к обострениям БА
в зависимости от возраста (в порядке убывания значимости)**

[Weiss E. B., Stein M., 1993]

Возраст	0–4 года	5–16 лет	Старше 16 лет
Респираторный вирус	РСВ Вирусы парагриппа 1–3-го типов Вирусы гриппа Риновирус Коронавирус	Риновирус Вирусы гриппа Вирусы парагриппа 1–3-го типов РСВ	Вирусы гриппа Риновирус РСВ

Примечание: РСВ – респираторно-синцитиальный вирус.

Отмечена сезонная взаимосвязь между частотой госпитализаций по поводу БА и увеличением количества острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Интересно, что в школьном возрасте, в отличие от младенцев, наиболее часто среди ОРВИ вызывает обострения БА не РСВ, а риновирус. Пики обострений БА, требующие стационарного лечения, у детей школьного возраста чаще всего происходят в сентябре, в период возвращения в школу после летних каникул, что совпадает с пиком риновирусной инфекции [Johnston N.W. et al., 2005]. В то же время, по данным большого когортного многоэтапного исследования COSPAC (Copenhagen Prospective Studies On Asthma In Childhood), обнаружено, что развитие БА в 7-летнем возрасте было связано с общим количеством эпизодов респираторных инфекций в первые годы жизни, а не с конкретным вирусным триггером [Bisgard H. et al., 2016].

Развитие БА возможно после перенесенных и других респираторных инфекций, таких как коклюш, ветряная оспа, пневмония, особенно у детей первых лет жизни. Есть наблюдения развития БА и после респираторного микоплазмоза или хламидофилеза («астма позднего начала» у подростков и взрослых). Исследования в этом направлении впервые в нашей стране на рубеже XX–XXI веков были начаты на кафедре детских болезней РУДН под руководством проф. Л.Г. Кузьменко [Овсянников Д.Ю. и др., 2004; Кузьменко Л.Г. и др., 2013]. Частота выявления маркеров острых микоплазменной и хламидофильной инфекций у детей с БА составляет в современных условиях, по нашим данным, 18 и 12,5 % соответственно. Особенностью серологического ответа на данные патогены у детей, больных БА, является задержка выработки IgG и персистенция специфических IgM-антител. Складывается впечатление, однако, что в большинстве подобных случаев это лишь манифестация заболевания у предрасположенных лиц. Причинная роль инфекции в развитии БА продолжает активно изучаться.

2.2.3. Астма, индуцированная физической нагрузкой

Астма, индуцированная физической нагрузкой (синонимы: БА физического усилия; БА физического напряжения; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой) как изолированный вариант БА у детей, встречается редко. Вместе с тем у большинства детей больных БА (60–90 %), физическая нагрузка вызывает кратковременный бронхоспазм вследствие возникающей гипервентиляции, которая сопровождается повышением осмолярности бронхиального секрета, повышением тонуса блуждающего нерва сразу после нагрузки и высвобождением медиаторов воспаления. Приступ удушья или дыхательного дискомфорта развивается через 1–5 минут после окончания нагрузки и длится обычно не более 30–45 минут, разрешаясь самостоятельно. Плавание вызывает более легкие и редкие реакции, чем бег трусцой или подъем по лестнице.

Проблема БА, индуцированной физической нагрузкой, особенно актуальна для высококлассных спортсменов, в том числе юниоров, занимающихся различными видами спорта, при этом выделяют факторы риска бронхиальной гиперреактивности, специфичные для того или иного вида спорта (табл. 11), например, среди возможных фенотипов БА в некоторых классификациях отдельно выделяется «астма лыжников».

Таблица 11

Факторы риска развития гиперреактивности бронхов у спортсменов [по Цой А.Н., Архипову В.В., 2007]

Триггеры	Вид спорта
Дорожная пыль, автомобильные выхлопы	Велосипедисты
Хлор	Пловцы
Озон, оксиды азота	Конькобежцы и фигуристы
Холодный сухой воздух	Лыжники, конькобежцы и фигуристы
Аллергены	Марафонцы, велосипедисты

2.2.4. Ночная астма

Одними из часто встречающихся симптомов неконтролируемой БА, позволяющих заподозрить заболевание, являются приступы кашля или затруднения дыхания, возникающие в ночные или ранние утренние часы. Вероятными причинами этого считают следующие:

- ночное повышение холинергической активности (ваготония, или «царство вагуса»), ведущее к повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, концентрации гистамина в крови, чувствительности бронхов к гистамину и ацетилхолину;

- ночное снижение уровня кортизола и циркулирующих катехоламинов;

- ночное замедление мукоцилиарного клиренса и угнетение кашлевого рефлекса;

- снижение температуры тела и охлаждение дыхательных путей;

- гастроэзофагеальный рефлюкс, усиливающийся в горизонтальном положении больного, приводящий к аспирации желудочного содержимого или (чаще) к стимуляции вагусных рецепторов, расположенных в нижней трети пищевода, что за счет рефлекторного механизма стимулирует вагусную активность и склонность к бронхоспазму;

- воздействие аллергенов, особенно клещей домашней пыли, находящихся в постельных принадлежностях.

Кроме того, во время фазы быстрого сна (REM-сна) снижается инспираторная активность диафрагмы, удлиняется выдох, увеличивается выраженность ночной гипоксемии. Ночные приступы БА свидетельствуют о неадекватном лечении больного, являясь серьезным неблагоприятным прогностическим признаком [Кельмансон И.А., 2006].

2.2.5. Кашлевая астма

БА может проявляться только кашлем. Этот вариант астмы отмечают преимущественно у детей и подростков. Частота БА как изолированной причины, по данным разных исследований, среди детей с хроническим кашлем (свыше 3–8 недель) достигает 4–25 % [Шилдс М.Д., Доэрти Г.М., 2015]. Кашель вызывается раздражением чувствительных нервных окончаний воспалительными медиаторами. Приступообразный ночной спастический кашель или возникающий после физической нагрузки является эквивалентом приступов БА; в большинстве случаев он наблюдается в начале болезни, затем к нему присоединяются классические приступы. Дифференцировать кашлевую форму БА необходимо с классической астмой и эозинофильным бронхитом (табл. 12), а также другими причинами хронического сухого кашля (продолжительностью более 8 недель), прежде всего с постинфекционным кашлем и коклюшем.

Таблица 12

Дифференциально-диагностические признаки БА и эозинофильного бронхита [по Morice A.H., Kasteric J.A., 2003]

Признак	Классическая астма	Кашлевая астма	Эозинофильный бронхит
Атопия	Часто	Часто	Как в популяции
Обратимая бронхиальная обструкция	+	-	-
Бронхиальная гиперреактивность	+	+	-
Вариабельность (ПСВ)	+	+/-	-
Эозинофилия мокроты	Часто	Часто	Всегда
Ответ на терапию ГКС	+*	+*	+
Эозинофилия в биоптате бронхов	+	+	++
Тучные клетки в мышцах бронхов	+	+	-

Примечания: * в зависимости от выраженности эозинофилии мокроты. ПСВ – пиковая скорость выдоха, ГКС – глюкокортикостероиды.

2.2.6. Бронхиальная астма у детей с ожирением

Данная форма БА выделяется в качестве отдельного фенотипа заболевания в связи с коморбидностью этих болезней и особыми патогенетическими механизмами развития БА. Наличие ожирения как у детей, так и взрослых сочетается с более высокой частотой возникновения БА, а также более высокой степенью тяжести ее течения. При увеличении индекса массы тела повышается частота развития БА. Как правило, ожирение – причина развития неконтролируемой, неэозинофильной нейтрофильной БА с превалированием Th1- и Th17-воспаления и низким ответом на ИГКС. Риск госпитализации у пациентов с БА и ожирением в 5 раз выше, чем у больных с нормальной массой тела. Механизмы развития ожирения и астмы взаимосвязаны и включают в себя воспаление, возникающее при чрезмерном накоплении в организме жировой ткани, с развитием оксидативного стресса; влияние лептина на гиперреактивность бронхов и иммунную систему с накоплением эозинофилов и тучных клеток, а также генетическую общность этих двух заболеваний. Ожирение может влиять на функцию дыхательных путей из-за воздействия на механику внешнего дыхания. Кроме того, из адипоцитов выделяются провоспалительные цитокины и медиаторы (ИЛ–6, ФНО α , эотоксин и др.), воздействующие на широкий спектр органов и тканей, активизируя в них реакции иммунной системы [Новикова В.П., Эглит А.Э., 2014; Ненашева Н.М., 2018].

2.2.7. Психогенная астма

Как изолированная форма заболевания у детей наблюдается редко. Вместе с тем эмоциональные и психогенные факторы могут приводить к обострению БА у 25–44 % больных детей. Больные БА испытывают бронхоспазм в опасных ситуациях. Наиболее вероятным механизмом реализации астмо-

генного действия эмоциональных факторов является их прямое и опосредованное влияние через кортиковисцеральные рефлексы на уровень бронхиальной гиперреактивности. Кроме того, психоэмоциональная нагрузка может вызывать гипервентиляцию, способствовать высвобождению нейропептидов (субстанция Р, β -эндорфины, вазоактивный кишечный пептид и др.), что приводит к стимуляции автономной нервной системы.

Эмоциональный стресс может быть пусковым фактором обострения БА. Стресс в детском возрасте ассоциируется с уменьшением бронходилатационного ответа на терапию. Это, скорее всего, вызвано понижающей регуляцией β_2 -адренорецептора. Смех, плач, страх, приступы паники могут привести к гипервентиляции и реакции бронхоспазма. Психологический стресс может вызвать существенное снижение показателей бронхиальной проходимости, например, при просмотре фильма ужасов [Паттерсон Р. и др., 2000]. В снижении стрессоустойчивости у детей с БА важная роль отводится напряженной внутрисемейной обстановке, психопатологическим особенностям родителей, нарушению материнско-детских и внутрисемейных отношений. В ряде случаев провоцирует начало заболевания развод родителей, рождение младшего брата или сестры.

Исторически БА расценивалась как классическое психосоматическое заболевание. С точки зрения психоаналитической концепции «нуклеарного конфликта» F. Alexander (1945) БА в детском возрасте – это конверсионная реакция, символическое выражение, трансформация крика ребенка, тоскующего от недостатка материнского внимания. Посредством астматических симптомов ребенок стремится получить одобрение и теплое отношение отвергающей его матери. В дальнейшем эти симптомы могут становиться для астматика способом манипулирования лицами значимого окружения. Вместе с тем последующие исследования не смогли представить твердых

доказательств данной гипотезе. При БА не найдено существенной связи между началом симптомов и определенными типами личности, интрапсихическими конфликтами или ситуациями, хотя некоторые пациенты используют БА для достижения вторичных целей, таких, например, как уклонение от посещения школы.

Интереса заслуживают особенности личности детей, потенциально предрасполагающие к развитию БА. По данным Д.Н. Исаева (2005), наиболее часто отмечаются такие черты, как необычная чувствительность, тревожность, возбудимость, пугливость, эмоциональная изменчивость, склонность к развитию сниженного настроения, обидчивость, впечатлительность. Предполагают, что эти особенности не специфичны для БА, но иногда могут достигать степени психопатических черт или акцентуаций характера.

Были идентифицированы следующие ведущие черты в семьях, где есть дети, страдающие БА, причину которой не удается распознать:

- чрезмерное вовлечение детей в общую семейную жизнь, навязчивость, недостаток самостоятельности и смещение ролей между родителями и ребенком;

- члены семьи выказывают слишком большую заботу друг о друге, реагируя на любой признак дистресса усилением комфорта и заботы;

- эти семьи не могут легко изменяться, в то время как разные члены семьи развиваются или обстоятельства требуют изменений;

- эти семьи не могут разрешать конфликты;

- в 30 % случаев семьи были неполными;

- для родителей были свойственны своеобразные черты личности (подозрительность, претенциозность, ревнивость).

Низкая приверженность терапии ассоциируется с вытеснением, игнорированием соматических ощущений, тревожным отношением к лечению и неспособностью сформировать

собственные установки для адекватной самопомощи. Длительное неконтролируемое течение заболевания может приводить к изменениям личности пациентов, страдающих БА, включая астенизацию, гиперактивность, раздражительность, неврастению, повышенную тревожность.

2.2.8. Аспириновая астма

Данный термин (синоним: аспирин-индуцированное респираторное заболевание, aspirin-exacerbated respiratory disease) был предложен для обозначения особого, тяжело протекающего клинического варианта эозинофильной БА, для которого характерен выраженный бронхоспазм в ответ на прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других НПВС у лиц без отягощенного семейного и личного аллергоанамнеза [Воржева И.И., Черняк А.Б., 2018]. В основе патогенеза аспириновой астмы, часто сочетающейся с полипозом носа и придаточных пазух («аспириновая триада»), вероятно, лежит генетически обусловленное нарушение метаболизма арахидоновой кислоты под воздействием НПВС с преобладанием липоксигеназного пути и повышением синтеза мощнейших бронхоконстрикторов – лейкотриенов. Кроме НПВС провоцировать бронхоспазм может употребление консервированных пищевых продуктов, содержащих салицилаты. Прием НПВС способствует увеличению риска развития немедленной реакции у пациентов с пищевой анафилаксией. В детском возрасте аспириновая астма встречается редко (3–5 %), в то время как у взрослых ее частота может достигать 10–25 %.

2.2.9. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – это неинвазивная форма аспергиллеза, развивающаяся у боль-

ных БА вследствие аллергической реакции I (атопия) и III (иммунокомплексная IgG-обусловленная реакция) типов по классификации R. Gell, P. Coombs (1964) на антиген грибов рода *Aspergillus*, проявляющаяся формированием легочных эозинофильных инфильтратов, приводящих к образованию проксимальных бронхоэктазов и пневмофиброза. В цикле развития грибов есть стадия спорообразования, и именно в этой стадии грибы проникают в респираторный тракт при ингаляции спор из окружающей среды. Воспаление при АБЛА кроме связанного с Th2 эозинофильным механизмом поддерживается протеазами и токсинами, выделяемыми грибом, выработкой IgG, IgA против аспергилл, иммунокомплексной реакцией. АБЛА отмечают в 1–6 % всех случаев БА.

2.3. Воспаление, ремоделирование дыхательных путей, гиперреактивность бронхов и бронхиальная обструкция

Независимо от этиологии, фенотипа и клинико-патогенетического варианта БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся выраженной гиперреактивностью бронхов. В основе аллергической БА у детей лежит эозинофильное воспаление, при неаллергической астме отмечается нейтрофильное, смешанное или малогранулоцитарное воспаление. Бронхиальная гиперреактивность – это такое состояние дыхательных путей, когда они сужаются слишком легко и/или сильно в ответ на воздействие провоцирующих факторов. Возможность чрезмерного сужения просвета дыхательных путей является клинически и функционально наиболее характерным отклонением при данном заболевании. Бронхиальная гиперреактивность приводит к бронхиальной обструкции, которая обусловлена несколькими патофизиологическими механизмами:

- 1) острым спазмом гладкой мускулатуры бронхов;

- 2) воспалительным отеком слизистой оболочки бронхов;
- 3) формированием в просвете воздухоносных путей слизистых пробок вследствие гиперсекреции слизи;
- 4) морфологической перестройкой (ремоделированием) стенки бронхов и перибронхиальной ткани с развитием фиброза.

Отек слизистой оболочки бронхов, воспалительная инфильтрация стенки бронхов, повышенная секреция слизи, сокращения гладкой мускулатуры бронхов и спущивание эпителия приводят к бронхиальной обструкции. Эти изменения в значительной степени обратимы; однако при тяжелом течении БА обструкция дыхательных путей может носить прогрессирующий характер и стать постоянной.

Структурные изменения, ассоциированные с ремоделированием дыхательных путей, включают повреждение эпителия, гиперплазию и гипертрофию гладких мышц бронхиальной стенки, бокаловидных клеток и желез подслизистого слоя бронхов, ангиогенез, гиперемию с повышенной васкуляризацией субэпителиальной ткани, утолщение базальной мембраны и субэпителиальное депонирование различных структурных белков (коллаген типа I, III, V, фибронектин, периостин, тенасцин), а также потерю нормальной растяжимости дыхательных путей. Данные структурные изменения являются следствием хронического аллергического воспаления и наиболее выражены у пациентов с эозинофильной БА и Th2-воспалением. Однако существуют предположения, что в ряде случаев ремоделирование может предшествовать воспалению и/или возникать независимо от него.

Клинически ремоделирование дыхательных путей может сопровождаться появлением фиксированного компонента бронхиальной обструкции, резистентностью к терапии бронходилататорами, ограниченным ответом на лечение ИГКС. Детскую астму, с этой точки зрения, можно представить как конкуренцию процессов роста и ремоделирования бронхов.

При преобладании ремоделирования над ростом легких отмечаются ухудшение течения заболевания, меньшая эффективность короткодействующих ингаляционных бронхолитиков, потребность в системных ГКС для купирования обострений БА, повышается частота госпитализаций.

Ремоделирование, первоначально подробно описанное при астме у взрослых, также присутствует у детей, по крайней мере, при тяжелом персистирующем течении болезни, приводя к необратимой бронхиальной обструкции. Высказывается предположение, что фиброз выполняет роль барьера, препятствующего прохождению аэроаллергенов в субэпителиальное пространство.

Обратимая и/или необратимая обструкция бронхов приводит к повышению сопротивления дыхательных путей, уменьшению объема форсированного выдоха и объемной (пиковой) скорости выдоха, необходимости участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. В конце выдоха в периферических дыхательных путях и альвеолах остается большое количество воздуха. Это, в свою очередь, приводит к функциональным вентиляционным стенозам (воздушным ловушкам), нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений, гипоксемии. У большинства больных во время приступа наблюдаются гипервентиляция, гипокапния и респираторный алкалоз. При тяжелой бронхиальной обструкции развивается гиповентиляция, поэтому нормальный уровень $PaCO_2$ и, тем более, гиперкапния и респираторный ацидоз должны рассматриваться как показания к интенсивной терапии.

Таким образом, воспаление и гиперреактивность дыхательных путей являются ключевыми патофизиологическими признаками БА. В табл. 13 представлены основные механизмы, лежащие в основе симптомов БА. Образно соотношение клинических проявлений и патогенеза БА можно представить в виде айсберга, верхушку которого составляют симп-

томы заболевания, а подводную часть – воспаление, ремоделирование, гиперреактивность и обструкция дыхательных путей.

Таблица 13

Механизмы развития симптомов БА
[по Ненашевой Н.М., 2018]

Симптом	Механизм
Кашель	Раздражение кашлевых рецепторов, бронхиальная обструкция
Свистящее дыхание	Бронхиальная обструкция
Заложенность в груди	Сужение мелких дыхательных путей, воздушные ловушки
Одышка	Увеличение работы дыхания, утомление дыхательной мускулатуры

На рис. 3 схематично представлены патогенез БА, связь между этиологическими факторами, перечисленными в табл. 7, воспалением, гиперреактивностью дыхательных путей и симптомами заболевания.

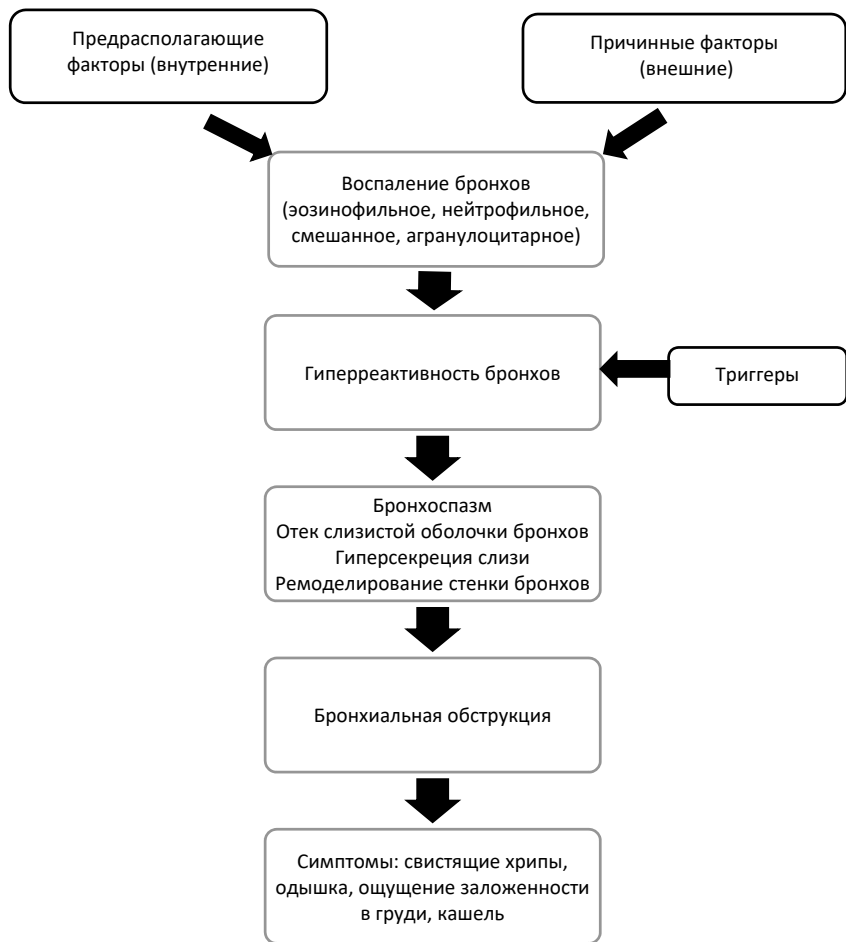


Рис. 3. Патогенез бронхиальной астмы

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина БА у детей чрезвычайно разнообразна и зависит от фазы болезни (обострение/ремиссия), возраста, этиологии, триггеров и клинико-патогенетического варианта (фенотипа). В типичных случаях БА протекает с обострениями (приступами).

3.1. Обострение

Ярким проявлением обострения БА является приступ удушья. В развитии приступа БА выделяют три периода:

- 1) период предвестников приступа (предприступный период);
- 2) период удушья;
- 3) период обратного развития приступа.

Период предвестников. У некоторых детей за несколько минут, часов или дней до начала приступа отмечаются признаки АР или аллергического конъюнктивита (затруднение носового дыхания, насморк, чихание, гиперемия конъюнктив, слезотечение), изменение настроения, беспокойство, раздражительность или депрессия, сонливость, головные боли. Иногда пациенты жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, зуд кожных покровов, щекотание в носу, першение в горле. Затем появляется мучительный приступообразный кашель, сопровождающийся чувством заложенности в груди, а у детей раннего возраста иногда рвотой со слизью. У детей старшего возраста приступ удушья обычно развивается без предвестников, среди полного здоровья.

Период удушья характеризуется появлением чувства нехватки воздуха (одышки) и затрудненного дыхания, это одно из наиболее тягостных ощущений человека. Длительность

этого периода может колебаться от нескольких минут до нескольких часов и дней (астматический статус). Тяжесть обострений БА варьирует от легких до жизнеугрожающих. Состояние может ухудшаться в течение нескольких минут или часов. Увеличивается частота дыхания, сердечных сокращений, возможен подъем артериального давления. Выявляются удлиненный выдох, свистящие хрипы, которые могут быть слышны на расстоянии, одышка с затрудненным выдохом (экспираторная). Вместе с тем инспираторная одышка также возможна, ее наличие не исключает БА. Одышка тем более выражена, чем младше ребенок. В редких случаях у детей школьного возраста частота дыхания соответствует возрастной норме. Вдох короткий, резкий, выдох шумный, затруднен, его продолжительность становится больше, чем продолжительность вдоха, иногда в 3–4 раза. Иногда появляется головная боль, при затрудненном дыхании из-за одышки и при кашле возникает боль в эпигастральной области и нижней части живота. Грозным симптомом тяжелого обострения БА являются боли в грудной клетке, за грудиной. Повышение температуры тела не свойственно самой БА и говорит в пользу респираторной инфекции. Частота лихорадки во время приступа БА, по данным A.S. El-Radhi с колл. (2000), составляет 18,8 %, в основном она регистрируется у детей младше 5 лет жизни, чаще при нетяжелом приступе. Среди причин отсутствия лихорадки у большинства детей с обострением БА обсуждаются тахипноэ во время приступа, усиливающее теплоотдачу за счет испарения; непиrogenность Th2-цитокинов, участвующих в патогенезе БА (таких как ИЛ-4, -5); повышение уровня кортизола в крови, являющегося противовоспалительным фактором.

Дети младшего возраста становятся беспокойными, мучаются в постели, просятся на руки. Больные старшего возраста во время приступа занимают вынужденную позу – сидят или стоят, опираясь руками на колени, край кровати, или стола – с целью фиксировать плечевой пояс и включить в акт дыхания

вспомогательную мускулатуру, в частности мышцы плечевого пояса, спины, грудные мышцы. Больной обычно возбужден. Лицо выражает страдание и испуг, может быть отечным, при тяжелом приступе отмечается набухание шейных вен. Речь затруднена, больной задыхается, с трудом говорит. Степень затруднения речи, наряду с выраженностью одышки и положением тела, является удобным для оценки маркером тяжести приступа (см. табл. 3). Кожные покровы бледные, серые или цианотичные также в зависимости от тяжести приступа; при осмотре кожи также можно обнаружить признаки АД.

Увеличивается объем грудной клетки, она как будто застывает в положении вдоха, а объем дыхательных движений уменьшается, в акте дыхания участвует дополнительная мускулатура, при этом определяются втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, брюшное дыхание. При тяжелом обострении астмы возможно парадоксальное движение вовнутрь (втягивание) краев ребер при вдохе (симптом Гувера) вследствие чрезмерного раздувания легких и уплощения диафрагмы, в результате изменения механики дыхания края ребер втягиваются больше, чем приподнимаются при сокращении диафрагмы.

При перкуссии определяется коробочный звук за счет увеличения воздушности легких, нижние границы легких опущены, верхние приподняты. Границы сердца обычно сужены из-за острого вздутия легких. При развитии гиповентиляционной пневмонии или осложнении приступа ателектазом будет определяться локальное притупление перкуторного звука и ослабление дыхания. Вздутие легких может приводить к тому, что печень опускается ниже края реберной дуги больше, чем возможно в детском возрасте в норме, обуславливая ложную гепатомегалию при пальпации (в норме нижний край печени пальпируется у детей до 3 лет на 2 см ниже края реберной дуги, до 7 лет – на 1 см), при этом перкуторные и ультразвуковые размеры печени будут соответствовать норме.

При аускультации определяются неравномерность или ослабление дыхания (в тяжелых случаях, например, при астматическом статусе, «немое легкое»), удлинненный выдох, рассеянные сухие свистящие «музыкальные» (разной высоты, как при игре на гармошке), а у детей грудного и раннего возраста влажные мелкопузырчатые хрипы (так называемая «влажная» астма, или *asthma humidum*, за счет свойственной детям данного возраста богатой васкуляризации слизистой оболочки бронхов и развития бронхиальной обструкции в большой степени за счет ее отека). У более старших детей могут выслушиваться жужжащие, разнокалиберные влажные хрипы. Иногда (при нетяжелом обострении) хрипы выслушиваются только при форсированном дыхании. У больного с тяжелым приступом астмы хрипы в легких также могут отсутствовать, но имеются другие признаки, отражающие тяжесть заболевания, такие как цианоз, спутанность сознания, затрудненная речь, одышка. При осложнении приступа БА ателектазом при аускультации наряду с сухими хрипами можно услышать и локальные незвучные мелкопузырчатые хрипы. Необходимо помнить, что у детей раннего возраста данные осмотра (одышка с участием вспомогательной мускулатуры) часто дают больше информации, чем аускультация, так как трудно выслушать хрипы у плачущего ребенка. Клиническая картина пневмомедиастинума характеризуется болями в грудной клетке, а при аускультации сердца выслушивают хрустящие звуки, синхронные биению сердца (симптом Хаммана) [Паттерсон Р. и др., 2000].

Период обратного развития приступа. При разрешении приступа удушья, обычно после применения бронходилататоров, состояние больного улучшается, возобновляется кашель, который сопровождается отхождением вязкой «стекловидной» прозрачной мокроты, заметить которую можно только у детей старше 5–7 лет, так как до этого возраста дети мокроту обычно глотают. Иногда мокрота может иметь желтоватый

или зеленоватый оттенок независимо от наличия бактериальной инфекции. Постприступный период сопровождается слабостью, сонливостью. Аускультативные изменения в легких исчезают постепенно, обычно в течение 1–2 недель в зависимости от тяжести приступа.

3.2. Ремиссия

У больных БА объективный осмотр в межприступном периоде заболевания может не выявить легочных симптомов. У пациентов со среднетяжелой или тяжелой БА иногда выявляются свистящие хрипы, особенно во время форсированного выдоха, ригидность грудной клетки и ее бочкообразная деформация, коробочный перкуторный звук. Неэффективное лечение БА или его отсутствие могут привести к задержке прибавок массы тела и роста у детей и подростков. Применение ИГКС снижает количество обострений и госпитализаций, что может вызвать резкое увеличение темпов роста при достижении контроля заболевания, а не является, как иногда ошибочно полагают, побочным эффектом терапии данными препаратами.

3.3. Атипичная клиническая манифестация

К атипичным проявлениям БА у детей, выделяемым некоторыми авторами [de Blic J., Delacourt C., 2015], относят кашель (кашлевая БА), рецидивирующий (спастический) круп (правильнее разграничивать БА и спастический круп, последний является предиктором астмы), рецидивирующий аллергический бронхит, рецидивирующие пневмонии, пластический бронхит, а также являющиеся по сути осложнениями заболевания пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожную эмфизему [Орлов А.В. и др., 2014; de Blic J., Delacourt C., 2015].

ГЛАВА 4 ДИАГНОСТИКА

4.1. Анамнез и оценка симптомов

Огромное значение в диагностике БА, как и других аллергических заболеваний, имеет сбор анамнеза. Вероятность БА возрастает, если в анамнезе есть указания на АД, АР, отек Квинке, крапивницу, отягощенный семейный аллергоанамнез по БА и другим атопическим заболеваниям. О сопутствующем АР могут свидетельствовать темные круги под глазами («аллергические синяки»), персистирующий отек слизистой оболочки носа, насморк. Для диагностики АР важно установить наличие симптомов в момент обращения к врачу, включая зуд, чихание, ринорею, степень заложенности носа. Чрезвычайно характерны и специфичны для АР у детей симптомы-эквиваленты зуда: «аллергический салют» (утирание носа движением руки вверх и кнаружи), гримасы, появление поперечной складки на спинке носа. Атопия выявляется в высоком проценте (36 %) случаев у детей, страдающих храпом во время сна [Тескулеску D.V. et al., 1992]. При аспириновой астме обнаруживают полипозный риносинусит.

Кроме данных атопических заболеваний (АД, АР) развитию БА могут предшествовать коклюш, ветряная оспа, пневмония, вакцинация, рецидивирующий синдром крупа [Тюрин Н.А., 1974; Кузьменко Л.Г. и др., 1999]. Частота БА у детей с анамнезом рецидивирующего синдрома крупа может достигать 37,3 % [Nicolai T., Mutius E., 1996].

Дополнительным фактором риска атопических заболеваний, особенно при неотягощенном семейном аллергоанамнезе, актуальность которого возрастает в настоящее время, является кесарево сечение вследствие аномальной бактериальной колонизации новорожденного. При родах кесаревым сечением также не происходит нормальных изменений

гормонального статуса, что способствует задержке резорбции фетальной легочной жидкости, лежащей в основе транзиторного тахипноэ новорожденных – предиктора БА в последующей жизни.

Диагноз БА можно предположить, если у пациента наблюдаются типичные симптомы заболевания:

- свистящее дыхание;
- экспираторная одышка, сопровождающаяся страхом невозможности выдохнуть воздух;
- ощущение заложенности в грудной клетке;
- персистирующий сухой мучительный кашель;
- ощущение паники, потливость вследствие бронхиальной обструкции.

Данные симптомы проявляются или усиливаются:

- в ночные и предутренние часы;
- после контакта с ингаляционными аллергенами, поллютантами, резкими запахами;
- после физической нагрузки;
- в зависимости от сезона года или при изменении погоды;
- при острых респираторных инфекциях;
- при эмоциональных нагрузках, смехе и стрессе;
- при приеме некоторых лекарственных средств, например НПВС;
- при этом не сопровождаются повышением температуры тела.

Состояние улучшается при проведении противоастматического лечения бронхолитиками, ИГКС.

У детей первых 5 лет жизни подозрительным в отношении астмы, индуцированной физической нагрузкой, признаком является снижение активности ребенка, при этом дети воздерживаются от интенсивных игр или упражнений, чтобы

избежать развития симптомов. Ребенок бегает, играет и смеется с меньшей интенсивностью, чем другие дети; быстрее устает от прогулки, чаще просится на руки.

Следует определить длительность сохранения симптомов, связь их начала или прекращения с временем года, сменой места жительства или жилища, появлением в доме домашнего животного/животных, возможным затоплением квартиры (плесневые грибы), провоцирующими факторами, такими как действующие сезонно или круглогодично аллергены, неспецифические раздражители (сигаретный дым, холодный воздух, химические пары, резкие запахи). Простуда у ребенка с БА неоднократно, со слов родителей, родственников или опекунов, «спускается в грудную клетку» или до полного выздоровления от ОРВИ проходит более 10 дней.

При сборе анамнеза необходимо учитывать особенности БА в зависимости от спектра сенсибилизации. Воздействие аллергенов клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* вызывает приступы астмы во время пребывания ребенка дома, в ночное время суток. В то же время состояние ребенка может улучшиться при выезде за город или в другую квартиру. Уборка помещений с помощью пылесосов, воздухоочистителей, влажная уборка, устранение из дома старой мебели, старых книг и вещей нередко также положительно влияют на самочувствие больных.

Более тяжелое течение заболевания отмечается у детей с сенсибилизацией к плесневым грибам рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*. Аллергены их спор обнаруживаются в жилых помещениях с повышенной влажностью, иногда грибковая астма манифестирует после того, как в квартире произошло затопление. Сенсибилизация к грибам *Cladosporium*, *Alternaria* способствует приступам удушья в сырую погоду, когда возрастает концентрация в воздухе спор плесневых грибов, или после прогулки по осеннему лесу.

Пыльцевая БА обостряется в период цветения деревьев и трав. Частота приступов астмы, обусловленной сенсibilизацией к пыльце растений, зависит от сезона поллинииции (см. табл. 7) и погодных условий. Так, в дождливые дни больные чувствуют себя лучше, а в сухие и жаркие дни приступы удушья учащаются, что связано с изменением концентрации пыльцевых зерен в воздушной среде. В то же время у больных пыльцевой астмой иногда отмечаются приступы затрудненного дыхания при употреблении в пищу продуктов, содержащих пыльцу или ее компоненты (мед, прополис и др.), также возможна перекрестная аллергия с пищевыми продуктами (синдром «пыльца-пища», табл. 14).

Таблица 14

Перекрестная пищевая аллергия при пыльцевой сенсibilизации
[по: Клиническая аллергология и иммунология, 2009, с доп.]

Аллергия к пыльце	Виды растений	Пищевые продукты	Лекарственные растения
Деревьев	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Яблоки, груши, черешня, слива, персики, абрикосы, вишня, фундук, грецкие орехи, миндаль, морковь, березовый сок	Березовый лист, березовые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковых трав	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Крупяные каши и макаронные изделия, хлеб и хлебобулочные изделия, продукты из злаков и муки	Все злаковые травы
Сорных трав	Полынь, лебеда, амброзия, подсолнечник, василек, ромашка и др.	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица, бахчевые, специи	Полынь, ромашка, календула, девясил, череда, мать-и-мачеха, подорожник и др.

Пищевая аллергия предшествует развитию БА, являясь компонентом атопического марша, и хотя пищевые аллергены являются очень редким триггером БА, от 5 до 10 % больных могут реагировать на некоторые пищевые продукты развитием хрипов в легких. Наиболее высок риск развития приступа БА и анафилаксии у пациентов с сенсibilизацией к аллергенам рыбы, морепродуктов и арахиса, которая сохраняется на протяжении всей жизни [Мачарадзе Д.Ш., 2017]. При пищевой аллергии на рыбу возможно развитие приступов удушья не только при употреблении блюд из рыбы в пищу, но также и при ингаляционном воздействии аллергенов в составе выделяющегося при кулинарной обработке рыбы пара. У некоторых больных с пищевой аллергией развитие удушья или анафилаксии индуцируется физической нагрузкой или приемом НПВС.

Промежуток времени между приемом ацетилсалициловой кислоты и других НПВС у больных аспириновой БА и началом приступа составляет от нескольких минут до 3 часов. Приступы удушья в данном случае возникают у восприимчивых лиц, часто сочетаясь с ринитом, крапивницей, отеком Квинке или даже шоком.

В обследование больных с приступом БА рекомендуется включать измерение артериального давления, которое при приступе повышается. Для оценки тяжести обострения БА используется парадоксальный пульс, показатель которого коррелирует с результатами исследования функции внешнего дыхания (см. табл. 3). Чтобы измерить парадоксальный пульс, необходимо раздуть манжету ручного тонометра, а затем производить аускультацию, во время постепенного снижения давления в манжете; вначале тоны Короткова слышны только во время выдоха и исчезают во время вдоха; разность между давлением, при котором тоны появляются впервые, и давлением, при котором они перестают исчезать на выдохе, и представляет собой величину парадоксального пульса.

Часто первыми клиническими проявлениями БА являются не развернутые приступы удушья, а пароксизмы дыхательного дискомфорта в виде относительно коротких эпизодов внезапно появляющегося затрудненного свистящего дыхания и/или кашля, вызванных контактом пациента с разнообразными триггерами. В большинстве случаев с момента появления первых пароксизмов кашля и свистящего дыхания до возникновения типичных приступов и установления диагноза проходят месяцы и годы. Если во время осмотра не удастся выявить описываемую в жалобах симптоматику, можно попросить родителей изобразить то, что происходит с ребенком, или посмотреть видеозапись, прослушать аудиозапись приступа, сделанную родителями.

Астма может протекать без типичных приступов удушья в виде кашлевой БА, а также аллергического бронхита, протекающего без клинически выявляемой бронхиальной обструкции, скрывающегося нередко под маской рецидивирующего бронхита. Вместе с тем у детей, уже имевших в своем анамнезе обструктивные бронхиты, эпизоды свистящего дыхания, появление даже необструктивного бронхита требуется очень внимательная дифференциальная диагностика и настойчивость в плане исключения обострения БА.

Кашлевая БА – вариант течения заболевания, при котором доминирующим или единственным симптомом является кашель. Эпизоды свистящего дыхания, одышка могут быть или не быть. Кашель сухой или с незначительным количеством мокроты, досаждающий, нарушающий повседневную активность или сон, провоцируется физической нагрузкой, холодным воздухом, гипервентиляцией, резкими запахами, ОРЗ или другими триггерами. Как правило, лечение муколитиками, бронхолитиками, противокашлевыми средствами не снижает интенсивность кашля. Диагноз подтверждается ликвидацией кашля в ответ на базисную противовоспалительную терапию (см. табл. 12). Отсутствие эффекта при лечении ИГКС указывает на малую вероятность БА. Вместе с тем возможно и самопроизвольное разрешение кашля.

К атипичным проявлениям БА относят рецидивирующие пневмонии в результате бактериальной суперинфекции на фоне ателектазов вследствие образования слизистых пробок в бронхах при обострении астмы. Данные долевые или сегментарные пневмонии характеризуются быстрым (7–10 дней) полным рентгенологическим разрешением, минуя фазы разрешения инфильтрации и интерстициальных изменений, свойственных обычно пневмонии. У детей с повторными пневмониями, по разным данным, в 8,6–80 % случаев может быть выявлена недиагностированная неконтролируемая астма, при этом обнаруживают характерные для пневмонии симптомы (лихорадку, одышку без бронхиальной обструкции, инфильтраты на рентгенограммах грудной клетки) [Vaughan D. et al., 2002].

Частота ошибочных диагнозов при БА, по данным Л.В. Соколовой (2002), может достигать 62 %. При анализе медицинской документации наблюдавшихся нами детей с гиподиагностикой БА диагнозами при поступлении у них были муковисцидоз, идиопатическая легочная гипертензия, коклюш, облитерирующий бронхиолит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, рецидивирующий синдром крупа, хронический бронхит [Овсянников Д.Ю. и др., 2014; Пушко Л.В. и др., 2016; Овсянников Д.Ю., 2017]. Однако чаще всего БА скрывается под «маской» рецидивирующих респираторных инфекций, у пациентов из группы диспансерного наблюдения «часто болеющих детей», среди детей, относящихся к данной группе, больные БА составляют 8–40 % [Овсянников Д.Ю. и др., 2013]. Критерием отнесения детей к данной группе, по В. Ю. Альбицкому с соавт. (2003), является частота эпизодов ОРЗ за год: 4 и более – у детей в возрасте до года, 6 и более – у детей 1–3 лет, 5 и более – у детей 4–5 лет, 4 и более – у детей старше 5 лет.

Гораздо реже, по нашим наблюдениям, отмечалась гипердиагностика БА. Так, у одной девочки с диагностированной в возрасте одного года БА с неэффективностью ИГКС в возрасте 9 лет был диагностирован муковисцидоз.

4.2. Лабораторно-инструментальная диагностика

4.2.1. Исследование функции внешнего дыхания и оценка обратимости бронхиальной обструкции

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) используются как для диагностики, так и для мониторинга астмы [Анохин М.И., 2012]. Однако важно помнить, что нормальные результаты не исключают диагноза астмы, особенно в случае интермиттирующей формы или при легком течении заболевания. Определение показателей при наличии симптомов может повысить чувствительность диагностического теста. Методы диагностики бронхиальной обструкции представлены в табл. 15.

Таблица 15

Методы диагностики бронхиальной обструкции
[Фурман Е.Г. и др., 2013]

Метод	Комментарий
Спирометрия	Доступный метод диагностики генерализованной бронхиальной обструкции для детей старше 5–6 лет
Регистрация кривой поток-объем форсированного выдоха жизненной емкости легких	Доступный метод для детей старше 5–6 лет, позволяет диагностировать внутри- и внегрудную обструкцию; позволяет верифицировать уровень обструктивных изменений бронхиального дерева с учетом калибра бронхов
Определение бронхиального сопротивления методом прерывания потока (открытый метод, метод бодиплетизмографии)	Метод определения дыхательного сопротивления путем прерывания потока (Rint) – доступная неинвазивная диагностика, которая может использоваться у детей старше 1 года при низкой кооперации пациента; при обструкции показатель более 100 %. Методика бодиплетизмографии позволяет оценить внутригрудной объем легких, общую емкость легких и ее составляющие; характерно увеличение бронхиального сопротивления и остаточного объема легких; требует дорогостоящего оборудования

Метод	Комментарий
Метод вынужденных форсированных колебаний (в том числе импульсная осциллометрия)	Импульсная осциллометрия отражает состояние вентиляции легких и проходимости бронхов на основе параметров осцилляторного сопротивления: дыхательного импеданса (Zrs) и его составляющих – резистанса (Rr), реактанса (Xrs) в определенном диапазоне частот и резонансной частоты (Rf); преимуществом метода является возможность использования у детей младшего возраста (с 3 лет) и быстрота выполнения исследования
Тесты оценки бронхиальной лабильности (тесты с бронхолитиками)	Проводится оценка реакции на бронхолитик, положительным тест считается при увеличении скоростных показателей или снижении сопротивления (согласно критериям для конкретного исследования); достоверность результатов зависит от исходной терапии, подготовки пациента и индивидуальной чувствительности
Тесты на бронхиальную гиперреактивность (бронхопровокационные)	Включают стандартизированный тест с физической нагрузкой (на велоэргометре или тредмиле), тест с вдыханием холодного воздуха и др.
Методы анализа респираторных шумов	Выполняется частотно-временной анализ респираторных шумов в соответствии со стандартом CORSA*; методы неинвазивны, позволяют оценивать спокойное дыхание, реакцию на бронхолитик; эффективность метода зависит от стандартизации методики и оборудования

Примечание. *CORSA (Computerized Respiratory Sound Analysis) – Руководство «Компьютеризированный анализ дыхательных шумов» [Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M., Levine O.S., Checkley W. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2011; 105 (9): 1396–1403] содержит стандартизированные определения и критерии компьютерного анализа респираторных шумов.

Спирометрия. Спирометрия с регистрацией кривой поток–объем форсированного выдоха жизненной емкости легких является «золотым стандартом» функциональной диа-

гностики бронхиальной обструкции. Спирометрия рекомендуется для детей достаточно взрослых, чтобы правильно выполнить исследование (не только провести маневр форсированного выдоха, но и повторить его); минимальный возраст для проведения данного исследования – 5–6 лет. Спирометрия позволяет оценить степень бронхиальной обструкции, ее обратимость, вариабельность, а также тяжесть течения БА.

Наиболее информативными функциональными показателями, свидетельствующими о БА, являются следующие:

- снижение ОФВ₁;
- снижение отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) – индекса Тиффно (в норме составляет более 0,75–0,8 у взрослых и более 0,9 у детей);
- снижение максимальной объемной скорости выдоха в точках 50 и 75 % от ФЖЕЛ (МОС 50 и 75 %);
- обратимость бронхиальной обструкции – увеличение ОФВ₁ по крайней мере на 12 % (или 200 мл) от исходного значения после ингаляции бронхолитика либо через 4 недели противовоспалительного лечения (при отсутствии респираторных инфекций).

Наиболее часто для проведения бронхолитической пробы (теста на обратимость бронхиальной обструкции) используют ингаляции сальбутамола или комбинации фенотерола и ипратропиума бромиды. Дозы данных бронхолитиков (дозированный аэрозоль) при проведении бронхолитического теста зависят от возраста: до 7 лет – одна доза, старше 7 лет – две дозы сальбутамола (по 0,1 мг) или комбинации фенотерола и ипратропиума бромиды. Для правильной оценки теста, если пациент получает бронхолитики, их необходимо отменить: коротко действующие β_2 -агонисты – за 6 часов, длительно действующие β_2 -агонисты – за 12 часов, пролонгированные теофиллины – за 24 часа. При определении времени проведения повторного исследования ФВД необходимо учитывать время достижения максимального эффекта у разных препаратов, которое составляет у сальбутамола 10–15 минут,

у фенотерола и комплексного препарата фенотерол + ипратропия бромид – 20–30 минут, у ипратропия бромида – 20–40 минут. Иногда бронхолитики назначаются при проведении бронхолитического теста через небулайзер. Бронхолитический тест – обязательный этап, завершающий спирометрическое обследование у больных БА.

Пикфлоуметрия. Пикфлоуметрия (определение ПСВ) — важный метод, как для диагностики, так и для оценки ответа пациента на терапию, анализа провоцирующих факторов, составления индивидуального плана действий при обострении БА и проведении базисной терапии. Пикфлоуметры относительно недороги, портативны и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях. Нормальная величина ПСВ зависит от возраста и роста ребенка, а также от тяжести заболевания легких; результат следует выражать в процентах от расчетной нормы (таблица обычно прилагается к прибору для измерения) или, что предпочтительнее, от наилучшего «рабочего» показателя для данного пациента.

ПСВ измеряют утром и вечером до приема базисной терапии, заполняя дневник самоконтроля ежедневно, регистрируя в нем не только показатели ПСВ, но и симптомы. Ребенку необходимо объяснить, что для определения ПСВ он должен набрать в легкие как можно больше воздуха, а затем выдохнуть этот воздух максимально быстро. В целях диагностики наиболее информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 недель для определения индивидуального наилучшего показателя.

Диагностическим критерием астмы у детей является суточная вариабельность ПСВ более 13 % (у взрослых – более 10 %), вычисленная на основании ПСВ, определенной дважды в день (каждый раз учитывается лучшее из трех показаний):

$$\frac{\text{наибольшее значение ПСВ за день} - \text{наименьшее значение ПСВ за день}}{\text{среднее от наибольшего и наименьшего значений ПСВ за день}}$$

Рассчитывается средний показатель за период 1–2 недели.

При диагностическом назначении ИГКС улучшение индивидуальных показателей ПСВ может быть достигнуто в среднем через 2 недели.

Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА в случае, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15 % после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ИГКС, ГКС. Однако оценка ПСВ при проведении теста на обратимость бронхиальной обструкции менее надежна по сравнению со спирометрией.

С помощью пикфлоуметрии можно спрогнозировать обострение БА за несколько дней до его начала при выявлении нарастающего снижения показателя ПСВ.

Исследование ФВД у детей младше 5 лет. У детей до пяти лет могут использоваться исследования легочной функции, требующие меньших навыков и минимального взаимодействия, такие как импульсная осциллометрия, специфическое сопротивление дыхательных путей, определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока (Rint), tidal-тест.

Оценка гиперреактивности дыхательных путей. Определение бронхиальной гиперреактивности с использованием теста с метахолином или гистамином в педиатрии проводится крайне редко (в основном у подростков), с большой осторожностью, по особым показаниям – в спорных случаях диагностики, при освидетельствовании призывников, и только в условиях специализированных отделений/кабинетов, сертифицированными врачами аллергологами-иммунологами. При БА данные тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность.

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции легких, в постановке диагноза БА может помочь исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку. У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе

полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого метода исследования совместно с определением ОФВ1 или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА. Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, диагностируют, если после 6 минут интенсивной физической нагрузки ПСВ или ОФВ1 снижается более, чем на 15 %. Физической нагрузкой могут служить бег на месте или тредмил (15 % наклона при нагрузке 3–4-й степени), езда на тренажере или бег взад-вперед по коридору. ПСВ определяют каждые 2–3 минуты с помощью пикфлоуметра или спирометра. Максимальное снижение показателей ПСВ или ОФВ1 обычно происходит через 5–10 минут нагрузки. Для снятия бронхоспазма назначают ингаляцию β_2 -агониста. Также может применяться тест с вдыханием холодного воздуха.

4.2.2. Пульсоксиметрия и исследование газов крови

При приступе БА решение о необходимости проведения кислородотерапии принимается на основании пульсоксиметрии, которая должна проводиться длительно во время обострения заболевания с целью мониторинга состояния больных. Значение периферической сатурации (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови) SpO_2 ниже 92 % – показание для проведения кислородотерапии, а также исследования газов крови. Однако нормальное значение SpO_2 не исключает тяжелого приступа заболевания. По мере нарастания тяжести обострения БА происходит прогрессирующее снижение PaO_2 , в то время как $PaCO_2$ сначала снижается, затем достигает нормальных значений, и только при снижении ОФВ1 менее 30 % и ПСВ менее 20–25 % от должного возникает гиперкапния. Анализ газового состава артериальной крови используется преимущественно для мониторинга

РаСО₂ и кислотно-основного состояния. Этот анализ целесообразно проводить у пациентов с астматическим статусом, поступающих с тяжелой дыхательной недостаточностью, или в случаях неэффективности проводимой терапии, для решения вопроса об интубации.

4.2.3. Общий клинический анализ крови

Биомаркером БА, как и других аллергических заболеваний, является эозинофилия периферической крови, обычно умеренная (5–15 %). В клинической практике биомаркером может служить физический или лабораторный параметр, надежный и воспроизводимый, способный помочь найти наилучший терапевтический подход, отследить изменения в активности заболевания, подтвердить диагноз или предсказать ответ на терапию. Диагностическим критерием фенотипа эозинофильной БА является персистирующая эозинофилия крови ≥ 300 клеток/мкл. Эозинофилия крови – прогностический фактор обострений БА. Показана значительная корреляция между эозинофилией мокроты и крови у больных БА. Обнаружение более 1000 эозинофилов в 1 мкл периферической крови может указывать на паразитарную инвазию, аутоиммунное заболевание, лекарственную аллергию или эозинофильные легочные заболевания, такие как АБЛА, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс), относящийся к системным васкулитам, и др. При обострении число эозинофилов может нормализоваться в связи с их аккумуляцией в тканях. Нередко при приступе астмы, особенно тяжелом, можно обнаружить лейкоцитоз до $15\text{--}16 \times 10^9/\text{л}$ и выше с нейтрофилезом. Более высокие уровни лейкоцитов могут отмечаться в случаях, когда ребенок получает системные ГКС. Повышение скорости оседания эритроцитов при обострении БА может свидетельствовать в пользу инфекции. Высокий гематокрит свидетельствует о развитии

гемоконцентрации вследствие дегидратации из-за перспирационных потерь жидкости.

4.2.4. Общий IgE

Согласно GINA (2006), повышение уровня общего IgE в сыворотке крови не является маркером атопии. В детском возрасте различные патологические состояния могут сопровождаться повышением общего IgE (РСВ-бронхиолит, коклюш, АД, АР, гельминтозы и др.). Определение уровня общего IgE в крови чаще всего не предоставляет информации для дальнейшего дифференциально-диагностического поиска, исключения составляют АБЛА (диагностический критерий: уровень общего IgE выше 1000 МЕ/мл, определение общего IgE используется для диагностики и оценки течения), гипер-IgE-синдром (первичный иммунодефицит – синдром Иова, уровень общего IgE выше 2000 МЕ/мл). Нормальный уровень общего IgE может сопровождаться повышенным уровнем специфических IgE. Уровень общего IgE может быть полезен для расчета дозы препарата моноклональных анти-IgE-антител [Мачарадзе Д.Ш., 2017].

4.2.5. Специфическая аллергологическая диагностика

Могут быть использованы как методы *in vivo* (кожное тестирование с аллергенами), так и *in vitro* (определение титра специфических IgE). Данные обследования помогают установить аллергическую (атопическую) этиологию заболевания, причинно-значимые аллергены, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды (элиминационные мероприятия) и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Специфическую аллергодиагностику проводят и оценивают ее результаты на

основании данных анамнеза, например, связи обострения заболевания с определенным местом жительства или возникновения симптомов, сезоном года, контактом с животными и т.п.

Кожные пробы. Кожные пробы позволяют сделать немедленное диагностическое заключение, выявить специфическую сенсибилизацию организма путем введения аллергена через кожу и оценки величины и характера развивающегося при этом отека или воспалительной реакции. Кожные пробы не имеют возрастных ограничений и достоверны; их диагностическая значимость сопоставима с определением специфического IgE *in vitro*; позволяют тестировать различные аллергены; безопасны, если есть полный анамнез и соблюдается инструкция по применению.

Существует ряд модификаций кожного тестирования: скарификационные пробы, пробы уколом (prick-тест), внутрикожные, аппликационные (patch-тест) пробы. При проведении кожных тестов реакция оценивается как отрицательная (-), сомнительная (+/-), слабо положительная (+), положительная (++) , резко положительная (+++), очень резко положительная (++++). Высокой чувствительностью обладают prick-тесты. Скарификационные тесты, при которых диагностический аллерген наносится на царапины, являются до настоящего времени в РФ наиболее распространенными. Однако, отличаясь высокой специфичностью, они чаще могут давать ложно положительные реакции, в то время как отрицательные результаты тестов высоко информативны, обычно исключая возможность влияния данного аллергена на БА. Внутрикожные тесты с неинфекционными аллергенами проводят только в том случае, когда скарификационные или prick-тесты сомнительны или отрицательны.

На результаты кожных проб оказывают влияние антигистаминные препараты и трициклические антидепрессанты, поэтому перед постановкой кожных проб данные препараты необходимо отменить за 3–7 дней и 1 месяц соответственно.

Противопоказаниями для проведения кожных тестов являются: обострение аллергического заболевания; острые интеркуррентные инфекционные заболевания; туберкулез и системные болезни соединительной ткани в периоде обострения; нервные и психические заболевания в периоде обострения; болезни сердца, печени, почек и системы крови в стадии декомпенсации; анафилактический шок на один из тестируемых аллергенов в анамнезе; беременность.

Определение аллерген-специфических антител класса IgE. Определение аллерген-специфических антител класса IgE на основе иммуноферментного анализа (ИФА) или радиоаллергосорбентного теста (РАСТ) – альтернатива кожным тестам [Общая аллергология, 2001]. Исследования проводят независимо от возраста, даже у маленьких детей, на фоне терапии и при тяжелых кожных заболеваниях. Именно ранний возраст – показание для аллергодиагностики *in vitro*. Высокая концентрация специфических IgE-антител свидетельствует о клинической значимости в отношении аллергической реакции, слабая сенсibilизация чаще всего не имеет клинического значения. Из-за необходимости пересылки проб крови в лабораторию результаты получают только через несколько дней [Баур К., Прейссер А., 2010].

Уровень специфических IgE-антител определяется количественно (кЕ/л) или полуколичественно. В последнем случае результат оценивается в классах от 0 до 5, каждый класс имеет соответствующую клиническую трактовку: 0 и 1 – реакция отрицательная (классу 1 соответствует уровень специфических IgE-антител < 0,35 кЕ/л или МЕ/мл, классу 1 – 0,35–0,7), 2 – реакция сомнительная (уровень специфических IgE-антител 0,7 – 3,5 кЕ/л), 3–5 – реакция положительная (уровень 3 – 3,5–17,5 кЕ/л, уровень 4 – 17,5–50,0 кЕ/л, уровень 5 – 50,0–100 кЕ/л) [Намазова-Баранова Л.С. и др., 2017]. В настоящее время появляются тест-системы, позволяющие определять уровень специфических IgE, начиная с 0,1 кЕ/л. В диапазоне

0,1–0,5 кЕ/л уровень сенсibilизации очень низкий и симптомы возникают редко, однако необходимо помнить, что обнаружение аллерген-специфических антител всегда подразумевает под собой риск, который должен быть учтен. Можно предположить, что маленькие дети реагируют на низкие концентрации IgE-антител иначе, чем взрослые.

При проведении аллергологического обследования необходимо учитывать возрастные особенности структуры сенсibilизации у детей. У детей первых лет жизни стартовой является пищевая сенсibilизация, в последующем повышается влияние ингаляционных аллергенов, а роль пищевых аллергенов снижается. Специфическая аллергодиагностика не должна проводиться во время обострения БА, АД, АР, так как в это время у больных в сыворотке крови часто определяются низкие значения IgE-специфических антител за счет фиксации на клетках-мишенях. После купирования обострения аллергического заболевания, как правило, через 2 недели возрастает уровень IgE-антител. В это время и проводится данное обследование [Бронхиальная астма у детей, 1999].

Выраженность кожной реакции на аллерген или величина концентрации специфического IgE не отражают тяжесть аллергического заболевания. На основании только выявления специфического IgE нельзя назначать элиминационные мероприятия. Результаты специфической аллергодиагностики всегда необходимо сопоставлять с клинико-anamnestическими данными; обнаружение аллерген-специфических IgE к какому-либо аллергену не доказывает, что именно этот аллерген ответственен за клиническую симптоматику, если нет анамнестических указаний на связь воздействия аллергена с соответствующими симптомами. В случае выявления специфических IgE-антител при отсутствии симптомов говорят о скрытой (латентной) сенсibilизации, которая в последующем может трансформироваться в клинически значимую.

Аллергический (атопический) генез БА подтверждается положительными кожными пробами с различными аллергенами и выявлением специфических IgE *in vitro*, совпадением результатов по выявлению сенсибилизации *in vivo* и/или *in vitro* с данными анамнеза, установлением связи обострения заболевания с воздействием причинно значимого аллергена.

4.2.6. Исследование иммунного статуса

Больные с БА не нуждаются в исследовании иммунного статуса за исключением подозрения на развитие первичного иммунодефицита (ПИД); пациенты с некоторыми ПИД, например, дефицитом секреторного IgA, имеют повышенный риск развития как БА, так и других аллергических заболеваний. Если исследование иммунного статуса все-таки проводилось, находками при атопической БА могут быть повышение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов; снижение отношения CD4+/CD8+; повышение активности Th2-лимфоцитов (увеличение продукции ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и торможение развития Th1-ответа (снижение продукции ИНФ- γ); повышение числа активированных лимфоцитов (HLA-DR+-клеток). Определение специфических IgG-антител не имеет значения в диагностике аллергии.

4.2.7. Эозинофильный катионный протеин

Измеряют в периферической крови. Эозинофильный катионный протеин (ЭКП) поступает в кровь из активированных *in vitro* эозинофилов в ходе их дегрануляции, поэтому содержание ЭКП коррелирует с их числом и активностью. ЭКП является одним из биомаркеров БА, его определение целесообразно для оценки выраженности атопического воспаления в динамике. На фоне эффективного лечения/ремиссии уровень ЭКП снижается, нормальный уровень ЭКП < 15 мкг/л. Метод, как правило, является излишним [Баур К., Прейссер А., 2010].

Нет доказательств, что определение ЭКП более специфично и чувствительно, чем эозинофилов крови.

4.2.8. Периостин

Одним из перспективных биомаркеров Th2 – ассоциированного воспаления слизистых оболочек является периостин. Периостин (остеобласт-специфический фактор-2) – экстрацеллюлярный белок, находящийся в межклеточном веществе и синтезируемый фибробластами после повреждения под действием трансформирующего ростового фактора β и ИЛ-13. Было доказано, что фибробласты легких у больных с БА секретируют периостин в ответ на стимуляцию ИЛ-4/ИЛ-13, независимо от трансформирующего ростового фактора β . Активность ИЛ-13 коррелирует с уровнем эозинофилов крови и слюны, уровнем IgE периферической крови, FENO и ОФВ1 у пациентов с БА. Периостин играет двойную роль в патогенезе аллергического воспаления. Он синтезируется в присутствии ИЛ-13 и одновременно является сигнальным и структурным белком: воздействует на специфические рецепторы, способствующие активации фибробласта, а также способен откладываться в базальной мембране при субэпителиальном фиброзе бронхов [Zuhara K. et al., 2014, 2016; Fujishima H. et al., 2016].

В исследовании С.С. Масальского (2018) у детей школьного возраста с БА установлено повышение уровня сывороточного периостина пропорционально тяжести заболевания и количеству обострений в год независимо от стажа, возраста и уровня роста, что позволяет предложить использование этого показателя для диагностики и оценки прогноза тяжести течения астмы, определены следующие пороговые уровни сывороточного периостина:

- 0–1,85 нг/мл – низкий риск обострений, легкая степень тяжести БА;

- 1,85–3,5 нг/мл – показан динамический контроль симптомов пациента;
- $\geq 3,5$ нг/мл – высокий риск обострений, средняя степень тяжести БА;
- ≥ 10 нг/мл – очень высокий риск частых обострений, необходимо частое наблюдение и обследование.

Существует метаанализ, указывающий на возможность использования периостина как маркера ИЛ-13 зависимой БА у взрослых и эффективности лебрикизумаба (препарата биологической терапии БА анти-ИЛ-13) [Liu Y. et al., 2018].

Вместе с тем специфичность периостина как биомаркера БА имеет ограничения в связи с его происхождением как структурного белка, продуцируемого фибробластами, что объясняет повышенный уровень периостина при других заболеваниях – нейробластоме и других поражениях почек, переломах, остеопорозе, легочном фиброзе, дерматосаркоме, метастатических опухолях, эозинофильном эзофагите [Ненашева Н.М., 2018; Shao R. et al., 2004; Blanchard C. et al., 2008; Diao C. et al., 2018].

4.2.9. Рентгенография грудной клетки

Рентгенография грудной клетки у больных с БА имеет небольшое диагностическое значение, и заболевание не может быть диагностировано на основании рентгенологических методов. В межприступном периоде у 75–90 % больных с БА какие-либо рентгенологические изменения в легких отсутствуют, однако во время приступа на обзорной рентгенограмме грудной клетки могут быть выявлены признаки острого вздутия легких в виде горизонтального хода ребер, низкого расположения диафрагмы, вертикального положения сердца («капельное» сердце). На боковых рентгенограммах выявляют увеличение переднезаднего размера грудной клетки

и ретростернального воздушного пространства за счет повышенной воздушности легочной ткани. При нетяжелой астме повышенная воздушность может уменьшиться или пройти после назначения бронхолитиков. Неспецифическим признаком, обнаруживаемым также при бронхите и ряде других воспалительных заболеваний бронхов, является утолщение стенок бронхов с перибронхиальными интерстициальными инфильтратами, усиление легочного рисунка в прикорневых отделах и обеднение на периферии [Бронхиальная астма, 1984].

У детей с БА на рентгенограммах органов грудной клетки может определяться расширение средостения за счет суммации с тенью вилочковой железы. Причиной увеличения тимуса может быть синдром стойкого увеличения вилочковой железы (тимомегалия, мегалотимус), свойственные лимфатико-гипопластическому диатезу (аномалии конституции), либо В-лимфоцитарная гиперплазия за счет пролиферации В-лимфоцитов, имеющих в небольшом количестве в тимусе во внутридольковых периваскулярных пространствах [Ивановская Т. Е. и др., 1996; Синдром..., 1993].

На рентгенограммах органов грудной клетки при астматическом статусе наиболее часто встречаются такие симптомы, как гиперинфляция, коллапс сегмента или доли легкого (ателектазы).

Показаниями к проведению рентгенографии являются следующие:

- симптомы пневмоторакса (плевральные боли, асимметрия аускультативной картины);
- симптомы пневмомедиастинума (подкожная эмфизема, крепитация, острые боли в области шеи и плеч);
- подозрения на пневмонию (стойкие локальные хрипы, лихорадка);
- подозрения на ателектаз, который, выявляется у 4,7–6,2 % больных, характеризуется быстрым, за 3–7 дней,

обратным развитием (при астматическом статусе частота ателектазов достигает 15 %) [Тюрин Н.А., 1974; Балаболкин И.И., 2003; Оболадзе Т.Б., 2013];

- подозрения на АБЛА;
- отсутствие положительной динамики на проводимую терапию обострения БА в течение 6–12 часов или ухудшение состояния.

4.2.10. Компьютерная томография грудной клетки

Компьютерную томографию высокого разрешения можно выполнить для обнаружения бронхоэктазов, например, когда у больного БА подозревается АБЛА. Частота бронхоэктазов у больных БА, по разным данным, колеблется от 1,8 до 3 %, однако при тяжелой БА у взрослых может достигать 25–40 %, при этом бронхоэктазы расценивают как коморбидное заболевание [Oguzulgen I.K. et al., 2007; Säynäjäkangas O. et al., 1997; Porsbjerg C., Menzies-Gow A., 2017]. Также данное исследование необходимо для исключения заболеваний, способных имитировать БА, например, гиперчувствительного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита), облитерирующего бронхиолита или для дифференциальной диагностики с другими интерстициальными заболеваниями легких, например, системными васкулитами с поражением легких, при неконтролируемой тяжелой БА. На компьютерных томограммах у больных БА можно обнаружить повышенную или неравномерную воздушность, дилатацию и утолщение стенок бронхов, закупорку бронхов слизью. При проведении компьютерной томографии на выдохе выявляют задержку воздуха в легких («воздушные ловушки»). Причиной выявления относительной дилатации бронхов может быть сужение сосудов при обострении БА.

4.2.11. Бронхоскопия

Бронхоскопия для диагностики БА не применяется, так как эндоскопическая картина неспецифична и сопровождает многие заболевания органов дыхания. Использование бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважом может быть оправданным для дифференциальной диагностики БА с врожденными пороками развития дыхательных путей, инородным телом, затяжным бактериальным бронхитом, для определения характера воспаления при БА. Бронхоскопическое исследование играет ведущую роль в выявлении трахеобронхиальной дискинезии – экспираторного коллапса трахеи и крупных бронхов, проявляющегося увеличением дыхательной подвижности и экспираторным сужением воздухоносных путей. Одной из причин трахеобронхиальной дискинезии является неконтролируемая БА.

4.2.12. Исследование мокроты

При исследовании мокроты обнаруживают эозинофилы (нормальный показатель для эозинофилов $< 0,8\%$), спирали Куршмана, представляющие собой слизистые слепки мелких бронхов, иногда выявляемые при осмотре мокроты невооруженным глазом в виде беловатых тяжелей вязкой плотной слизи, и кристаллы Шарко–Лейдена (продукты деградации белков эозинофилов) [Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2015].

Предлагают выделять четыре типа воспаления при БА в зависимости от результатов исследования индуцированной мокроты [Simpson J.L. et al., 2006]:

- 1) эозинофильное (эозинофилы $> 3\%$, у большинства больных БА);
- 2) нейтрофильное (нейтрофилы $> 61\%$; БА у взрослых, курящих пациентов, часто ассоциирована с тяжелой БА, с рецидивирующим/затяжным бактериальным бронхитом, ГЭРБ и риносинуситом);

3) смешанное гранулоцитарное (эозинофилы > 3 % + нейтрофилы > 61 %; эозинофильная БА, коморбидная с бактериальным бронхитом, ГЭРБ и/или риносинуситом, аллергическим грибковым заболеванием легких);

4) малогранулоцитарное (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы; в ремиссию, изолированное вовлечение гладкомышечных клеток дыхательных путей).

Персистирующая эозинофилия мокроты – биомаркер эозинофильной БА. Уменьшение содержания эозинофилов в мокроте в динамике может свидетельствовать о контроле заболевания или наличии ответа на ИГКС. Особое значение имеет повышение нейтрофилов и лимфоцитов, возможное при некоторых вариантах БА. Для получения мокроты могут использоваться ингаляции гипертонического (1,2 %) раствора NaCl.

4.2.13. Исследование оксида азота в выдыхаемом воздухе

Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO, fraction of exhaled nitric oxide), являющегося биомаркером БА, рекомендуется для диагностики эозинофильного воспаления дыхательных путей. Считается, что определения FENO может использоваться для обоснования диагноза БА в ситуациях, когда необходимы объективные доказательства. Повышение концентрации NO предшествует ухудшению ФВД и повышению количества эозинофилов в мокроте при обострении БА. Клиническое значение уровня FENO у детей разного возраста представлено в табл. 16. Снижение уровня FENO более чем на 10 ppb, по сравнению с повышенным (более 50 ppb) до начала противовоспалительной терапии исходным уровнем, рекомендуется рассматривать как значимый ответ на противовоспалительную терапию, в том числе ИГКС.

В силу того что тест исследования FENO становится более доступным во многих странах, разделы, посвященные FENO, в GINA 2018 г. были пересмотрены с учетом новых данных и доказательств, имеющих силу:

- у некурящих пациентов уровень FENO ≥ 50 ppb (частиц на 1 млрд) ассоциируется с хорошим краткосрочным ответом на ИГКС по влиянию на симптомы БА и функцию легких;

- исследования безопасности применения и снижения риска обострений при длительной терапии ИГКС и низком исходном уровне FENO не проводились;

- у пациентов с диагностированной или предполагаемой астмой исходный уровень FENO может служить аргументом в пользу начала терапии ИГКС, однако не может являться причиной для принятия решения об отказе от лечения данными препаратами;

Таблица 16

**Клиническое значение уровня оксида азота
в выдыхаемом воздухе при БА у детей и подростков
[An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled
Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications, 2011]**

Интерпретация уровня NO	Уровень NO в выдыхаемом воздухе (в ppb)*		Клиническое значение
	< 12 лет	> 12 лет	
Низкий	<20	< 25	Эозинофильное воспаление маловероятно
Средний	20–35	25–50	Интерпретация проводится с учетом клинического течения БА
Высокий	> 35	> 50	Эозинофильное воспаление у симптоматических пациентов, предполагается хороший ответ на ИГКС

Примечание: * уровень NO в выдыхаемом воздухе до начала проведения противовоспалительной терапии в ppb (parts per billion, одна миллиардная доля, 10^{-9}).

– лечение детей и подростков с учетом результатов определения FENO ассоциируется со значительно меньшим числом и тяжестью обострений, чем терапия, основанная на текущих рекомендациях (у взрослых нет существенной разницы в частоте и тяжести обострений при лечении, учитывающем результаты теста FENO, по сравнению с лечением, базирующимся на текущих рекомендациях);

– в настоящее время FENO-ориентированная терапия астмы не рекомендована для повсеместного применения;

– для выявления наиболее восприимчивых групп пациентов и оптимальной частоты мониторинга FENO необходимы дальнейшие исследования;

– повышенный уровень FENO у детей в возрасте ≥ 5 лет с рецидивирующим кашлем и свистящими хрипами в течение более чем 4 недель после любой острой респираторной инфекции является предиктором манифестирования астмы в школьном возрасте;

– повышенный уровень FENO в возрасте 4 лет повышает риск развития свистящих хрипов, манифестирования астмы и необходимости применения ИГКС в школьном возрасте независимо от клинической истории и наличия специфического иммуноглобулина IgE [Caudri D. et al., 2009; Petsky H.L. et al., 2016].

4.2.14. Серологические исследования

Определение антител классов E, G к *Aspergillus* spp. проводят для исключения АБЛА. При подозрении на инфекцию, вызванную атипичными возбудителями, у больных БА исследуют IgM, IgG, IgA к *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*. Также возможна диагностика инфекций, вызванных атипичными возбудителями, с помощью полимеразной цепной реакции. Исследование антител к лямблиям, вирусам герпеса человека при БА не имеет смысла.

4.2.15. Консультации специалистов и ведение пациентов

Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 7 апреля 2010 г. № 222н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля», больным БА диагностическую, лечебную и консультативную помощь оказывает врач-пульмонолог амбулаторно-поликлинических учреждений (при атопической БА совместно с врачом-аллергологом-иммунологом). С практической точки зрения в консультации аллерголога-иммунолога и пульмонолога могут наиболее нуждаться пациенты для коррекции ведения со среднетяжелой и тяжелой астмой, рефрактерной к лечению астмой, астмой, сочетающейся с коморбидными заболеваниями, а также все дети с БА в возрасте младше 3 лет. В амбулаторно-поликлинических условиях кратность консультаций аллерголога-иммунолога, в зависимости от тяжести течения астмы у пациента и уровня контроля над болезнью, может составить 1 раз в 1–6 месяцев, педиатром – 1 раз в 3–6 месяцев. Обязательна консультация больных БА оториноларингологом с проведением риноскопии, может проводиться исследование назоцитогаммы (риноцитогаммы) для исключения АР. Больным БА могут также потребоваться консультации торакального хирурга, гастроэнтеролога, психолога и психотерапевта. Обследование детей с подозрением на БА может проводиться как в дневном, так и в круглосуточном стационаре, а также амбулаторно (в зависимости от выраженности симптомов заболевания и региональных возможностей здравоохранения). Сроки госпитализации в целях обследования и назначения (а также коррекции) базисной терапии могут составить от 5 до 14 дней (в зависимости от состояния пациента).

4.2.16. Диагностика отдельных форм бронхиальноц астмы

Диагноз аллергической (атопической) БА подтверждают результаты аллергологического обследования, аспириновой БА – провокационная проба с аспирином (проводится в специализированном центре, где есть возможность проведения сердечно-легочной реанимации), БА, индуцированной физической нагрузкой, – провокационная проба с физической нагрузкой. Спирометрия и проба с бронхолитиком при кашлевом варианте БА неинформативны, определенную пользу может принести мониторингирование ПСВ, однако диагностическая ценность пикфлоуметрии в данном случае ниже по сравнению с классической астмой (см. табл. 12).

4.2.17. Диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза

Для *АБЛА* характерна триада симптомов: атопическая БА, рецидивирующие инфильтраты в легких и гиперэозинофилия в общем анализе крови. Заболевание протекает с обострениями, которые обычно возникают зимой, и ремиссиями. Обострения проявляются лихорадкой (повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр), кашлем с отделением слизисто-гноной мокроты, иногда с примесью крови. Отмечаются боли в грудной клетке, выраженная общая слабость, недомогание, потливость, преимущественно в ночное время суток. Симптомы астмы при обострении *АБЛА*, как правило, усиливаются. Примерно в половине случаев, чаще в верхних отделах легких, выявляются участки притупления перкуторного звука, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, иногда крепитация. Если инфильтраты расположены по периферии легкого, возможно развитие плеврита [Горячкина Л.А. и др., 2017]. Международное общество микологии человека и животных (International

Society for Human and Animal Mycology) ISHAM в 2013 г. предложило новые критерии диагностики и оценки стадии АБЛА (табл. 17, 18).

Таблица 17

Диагностические критерии АБЛА у больных БА
[Agarwal R. et al., 2013]

Факторы риска
Бронхиальная астма
Обязательные критерии (оба должны присутствовать)
1. Положительная кожная проба или повышенный уровень специфических IgE к <i>Aspergillus fumigatus</i> 2. Уровень общего IgE > 1000 МЕ/мл*
Дополнительные критерии (должны присутствовать два из трех)
1. IgG к <i>Aspergillus fumigatus</i> в сыворотке крови 2. Рентгенологические признаки АБЛА** 3. Эозинофилы в периферической крови > 500 клеток/мкл у пациентов, не получающих системные ГКС

Примечания: *Если пациент отвечает всем критериям, то уровень IgE может быть меньше 1000 МЕ/мл. **Характерные для АБЛА рентгенологические признаки могут быть временными (летучие инфильтраты) и постоянными (кольцевидные и параллельные тени, бронхоэктазы, плеврорегочный фиброз); IgE – иммуноглобулин E; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; ГКС – глюкокортикостероиды (в табл. 17 и 18).

Таблица 18

Стадии аллергического бронхолегочного аспергиллеза
[Agarwal R. et al., 2013]

Стадия	Название	Пояснения
0	Бессимптомная	Контролируемая БА по критериям GINA Соответствует критериям АБЛА Ранее диагноз АБЛА не был установлен
I	Острая	Неконтролируемое течение БА по критериям GINA Соответствует критериям АБЛА Ранее диагноз АБЛА не был установлен
Ia	Со слизистыми пробками	Признаки слизистых пробок бронхов на КТ грудной клетки или при бронхоскопии

Стадия	Название	Пояснения
Иб	Без слизистых пробок	Слизистых пробок бронхов не выявлено
II	Улучшение на фоне лечения	Клиническое улучшение (улучшение контроля БА) Улучшение основных рентгенологических изменений Снижение общего IgE более чем на 25 % от исходного уровня в течение 8 недель
III	Обострение	Клиническое и/или рентгенологическое ухудшение Увеличение общего IgE более чем на 50 %
IV	Ремиссия	Устойчивое клинико-рентгенологическое улучшение Стабильный уровень общего IgE или увеличение не более чем на 50 % в течение 6 месяцев и более при отсутствии терапии (кроме системных ГКС)
Va	Зависимый от лечения АБЛА	Если пациент имеет два и более рецидивов в течение 6 месяцев после прекращения лечения или ухудшение клинических, рентгенологических, иммунологических показателей на фоне терапии ГКС/азолами
Vb	Гормонозависимая астма	Для контроля БА необходимы пероральные или парентеральные ГКС Активность АБЛА характеризуется уровнем общего IgE и рентгенологическими признаками
VI	Терминальная стадия АБЛА	Наличие дыхательной недостаточности и/или легочного сердца с рентгенологическими признаками фиброза

Пациенты с БА, как правило, обследуются на наличие АБЛА только при наличии симптомов, хотя рутинное обследование каждого пациента с БА может помочь в ранней диагностике АБЛА до возникновения бронхоэктазов. Поэтому была предложена новая стадия АБЛА – стадия 0. Пациенты с контролируемой астмой в этой стадии не имеют симптомов. Для пациентов в стадии I характерны острые и подострые симптомы АБЛА. Пациенты в стадии 0 и I соответствуют всем критериям диагностики АБЛА, представленным в табл. 17.

В стадии II при лечении наблюдается клиническое улучшение, исчезновение затемнений на компьютерных томограммах и снижение уровня IgE по крайней мере на 25 % в течение 8 недель. Более чем у 25–50 % пациентов обострение заболевания (стадия III) возникает в течение 1–2 лет. Характерно повышение общего IgE на 50 % и более от исходного уровня и ухудшение клинико-рентгенологических данных. Присутствие АБЛА с аспергилломой и/или слизью, ослабляющей КТ-сигнал, определяет высокую вероятность возникновения рецидивирующих обострений.

При отсутствии обострения АБЛА в течение 6 месяцев после прекращения терапии необходимо применять дополнительное обозначение ремиссии (стадия IV). Даже у пациентов в ремиссии уровень IgE не снижается до нормальных значений. У больных в ремиссии уровень общего IgE необходимо контролировать каждые 3–6 месяцев в течение первого года наблюдения, а затем ежегодно и в зависимости от клинического состояния. У некоторых пациентов в стадии IV может возникать длительная ремиссия. Тем не менее это не означает выздоровление, так как обострение заболевания может возникнуть и через несколько лет.

В V стадии находятся больные с трудно контролируемые АБЛА и/или БА, которых можно разделить на две подгруппы. К первой группе (АБЛА, зависимый от лечения) относятся пациенты, которые для контроля активности АБЛА нуждаются в терапии повторными курсами ГКС или азолов. В другой группе (стероидозависимый АБЛА) пациентам для контроля астмы необходимы ГКС.

У пациентов в VI стадии АБЛА присутствуют распространенные бронхоэктазы и/или фиброз с дыхательной недостаточностью и/или легочным сердцем. Даже на поздних стадиях болезнь может сохранять клиническую и иммунологическую активность и требует лечения.

АБЛА необходимо дифференцировать с тяжелой астмой с грибковой сенсибилизацией (severe asthma with fungal sensitization), включающей группу больных тяжелой БА, у которых отсутствуют некоторые серологические и рентгенологические признаки АБЛА, например уровень общего IgE < 1000 МЕ/мл, отсутствуют бронхоэктазы, однако имеется грибковая сенсибилизация к *Aspergillus* spp. (одному или нескольким видам) [Denning D.W. et al., 2006].

4.3. Дифференциальная диагностика

Бронхиальную астму в детском возрасте следует дифференцировать с другими острыми, рецидивирующими и хроническими заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом (БОС) или свистящими хрипами, получившими в англоязычной литературе название «wheezing». При проведении дифференциального диагноза БА с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких у детей с учетом того, что астма – самое частое хроническое заболевание легких у детей, необходимо помнить правило: «Не все, что свистит, то – астма, однако почти все, что свистит, это астма».

4.3.1. Острые заболевания

Самой частой причиной острой бронхиальной обструкции у детей является острый бронхолит, наиболее часто вызываемый РСВ у детей первого полугодия жизни, и острый обструктивный бронхит. В табл. 19 представлены дифференциально-диагностические признаки БА и обструктивного бронхита у детей. Более редкими причинами являются аспирация инородного тела, легочная фаза миграции гельминтов (паразитарная эозинофильная пневмония). Наличие у пациента БОС обычно позволяет исключить пневмонию.

**Клинические критерии дифференциальной диагностики БА
и обструктивного бронхита**

[по: Аллергология и иммунология, 2011, с доп.]

Критерии	Бронхиальная астма	Обструктивный бронхит
Возраст ребенка (годы)	Старше 1,5 лет	Младше 1 года
Появление бронхообструктивного синдрома	При контакте с аллергеном и/или в 1-е сутки ОРЗ	Отсутствие взаимосвязи с контактом с аллергеном, появление на 3-й день ОРЗ и позднее
Повторяемость бронхообструктивного синдрома	2 и более раз	Впервые или второй раз
Лихорадка	Чаще отсутствует или субфебрильная	Чаще имеется
Аллергические болезни в семейном анамнезе, в особенности наличие астмы по материнской линии	Имеются	Отсутствуют
Сопутствующие аллергический ринит, атопический дерматит или их наличие в личном анамнезе	Имеются	Отсутствуют
Избыточная бытовая аллергенная нагрузка, сырость и плесень в жилом помещении, наличие домашних животных	Имеется	Отсутствует
Уменьшение и исчезновение клинических проявлений при элиминации аллергена	Имеется	Отсутствует
Эффект от применения ингаляционных бронхолитиков, системных ГКС, ИГКС, иногда – от антигистаминных препаратов (в случае их применения)	Имеется	Отсутствует

4.3.2. Рецидивирующие заболевания

Свистящие хрипы у ребенка могут повторяться, что нашло отражение в такой нозологии, как рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ). При пересмотре отечественной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей на 18-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, состоявшемся в Екатеринбурге в 2008 г., из нее был исключен диагноз РОБ [Классификация..., 2009]. Одной из целей изменения классификации было улучшение диагностики БА, хотя из опыта практической работы складывается впечатление, что этого не происходит. В то же время рецидивирующая бронхиальная обструкция нередка у детей. Можно согласиться с авторитетным мнением В.К. Таточенко (2012), что «изъятие из классификации РОБ – два шага назад в развитии детской пульмонологии». По нашему мнению, требуется возвращение в классификацию диагноза РОБ [Овсянников Д.Ю. и др., 2016]. В международных согласительных документах выделяют фенотипы повторных свистящих хрипов (рецидивирующего БОС) у детей с различным риском развития БА, по сути соответствующие РОБ. На основании изучения эпидемиологии и естественного течения свистящих хрипов эксперты GINA (2006) выделяют три фенотипа у детей в возрастной группе младше 5 лет (табл. 20).

Причинами рецидивирующего БОС у детей, кроме перечисленных в табл. 20, могут быть такие симулирующие БА заболевания, протекающие с астмаподобными симптомами, как затяжной бактериальный бронхит, пластический бронхит, аспирация вследствие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или дисфункции глотки [Орлов А.В. и др., 2014; Фурман Е.Г. и др., 2017, 2018]. Диагностика астма-подобного заболевания дыхательных путей, являющегося респираторным, внепищеводным проявлением ГЭРБ, основывается, согласно данным Н. Y ksel (2006), на указаниях в анамнезе на хронический кашель (32 %), рецидивирующие инфекции

нижних дыхательных путей (16 %), рвоту (4 %), связанные или несвязанные с ней свистящие хрипы с удлинённым выдохом (88 %), кратковременном эффекте от ингаляционных бронхолитиков и значимом клиническом улучшении после лечения антацидами при отсутствии лабораторных маркеров атопии.

Таблица 20

Фенотипы свистящих хрипов у детей младше 5 лет
[по Martinez F.D. et al., 1995]

Фенотип и его частота у детей	Возраст	Факторы риска	Функция легких	Риск развития БА
Преходящие (транзиторные) ранние хрипы (20 %)	Начало в возрасте до 3 лет, затем разрешение	Ограниченные размеры легких, недоношенность, курение родителей	Нормализуется к 6 годам	Отсутствует
Персистирующие хрипы с ранним началом (14 %)	Начало в возрасте до 3 лет, затем сохраняются у значительной части и в 12 лет	Острый бронхолит до 2 лет, пассивное курение родителей; признаки атопии у ребенка или семейный анамнез по атопии отсутствуют	Необратимое ограничение функции легких к 6 годам	Повышен
Хрипы с поздним началом/БА (15 %)	Начало в возрасте 3–6 лет	Атопия в анамнезе (атопический дерматит/экзема)	Необратимое ограничение функции легких	БА продолжается во взрослом возрасте

4.3.3. Хронические заболевания

Среди хронических заболеваний, проявляющихся БОС, следует иметь в виду при проведении дифференциального диагноза с БА бронхолегочную дисплазию, бронхоэктазы, муковисцидоз, облитерирующий бронхолит, первичные иммунодефициты, инородные тела трахеобронхиального дерева, пер-

вичную цилиарную дискинезию, в том числе синдром Зиверта–Картагенера, врожденные пороки развития трахеи и бронхов, врожденные пороки сердца с гиперволемией малого круга кровообращения, сосудистые аномалии.

Ряд клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных признаков делают более вероятной диагностическую гипотезу о том, что рецидивирующее или хроническое заболевание, протекающее с БОС, у данного пациента не является БА. К ним относятся:

- начало респираторных симптомов с рождения;
- респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких и другая респираторная терапия в неонатальном периоде;
- зависимость от кислорода в 28 суток жизни/36 недель постконцептуального возраста;
- неврологическая дисфункция;
- отсутствие эффекта от терапии ГКС;
- свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой;
- затруднение глотания и/или рвота;
- диарея;
- плохая прибавка массы тела и белково-энергетическая недостаточность (гипотрофия);
- длительная оксигенотерапия;
- деформации грудной клетки и пальцев («барабанные палочки», «часовые стекла»);
- сердечные шумы;
- стридор;
- локальные изменения в легких;
- цианоз;
- необратимость обструкции дыхательных путей по данным исследования ФВД;
- персистирующие рентгенологические изменения.

Тяжелая БА, особенно у пациентов, получающих системные ГКС, требует дифференциальной диагностики со следующими альтернативными заболеваниями [Балаболкин И.И., 2003; Ненашева Н.М., 2018]:

- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс);
- узелковый периартериит;
- первичный легочный гемосидероз;
- гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит);
- хронический аспирационный бронхит;
- саркоидоз;
- облитерирующий бронхиолит;
- нетуберкулезный микобактериоз.

Значительным является также перечень верифицирующих процедур при рецидивирующих свистящих хрипах у детей. Он включает в себя следующие диагностические тесты:

- аллергодиагностика *in vivo/in vitro*;
- рентгенография органов грудной клетки;
- 24-часовая рН-метрия, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, так как данное заболевание может протекать без эндоскопически подтвержденного эзофагита;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- потовая проба;
- генетическое исследование на муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию;
- морфологическое исследование респираторного эпителия с оценкой подвижности ресничек (при подозрении на первичную цилиарную дискинезию этому и генетическому исследованию может предшествовать определение FENO – при данном заболевании уровень NO в выдыхаемом воздухе низкий);
- трахеобронхоскопия;

- компьютерная томография легких;
- ультразвуковое исследование сердца;
- серологические исследования на респираторные инфекции;
- исследование иммунного статуса.

В табл. 21 представлены особенности альтернативных БА диагнозов у детей со свистящими хрипами/БОС.

Таблица 21

Критерии исключения БА у детей

Признаки	Вероятный диагноз
<i>Анамнез</i>	
Недоношенность, респираторная терапия в неонатальном периоде, кислородзависимость в 28 суток жизни/36 недель постконцептуального возраста	Бронхолегочная дисплазия
Симптомы присутствуют с рождения	Муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, первичная цилиарная дискинезия, врожденные пороки развития трахеи, бронхов и легких, сердца
Наследственный анамнез	Муковисцидоз, иммунодефицит, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина
Перенесенная тяжелая инфекция нижних дыхательных путей в раннем возрасте	Облитерирующий бронхиолит
Внезапное развитие симптомов	Вдыхание инородного тела
Контакт с больными туберкулезом	Туберкулез
<i>Клинические симптомы</i>	
Влажный кашель продолжительностью более 4 недель	Затяжной бактериальный бронхит, аспирационный бронхит, муковисцидоз, бронхоэктазы, иммунодефициты, первичная цилиарная дискинезия
Выкашливание слепков бронхов	Пластический бронхит
Патология верхних дыхательных путей	Иммунодефициты, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз

Признаки	Вероятный диагноз
Рвота, срыгивания	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Дисфагия	Нарушение глотания
Одышка, сопровождающаяся психоэмоциональными нарушениями	Гипервентиляционный синдром (дисфункциональное дыхание), панические атаки
Инспираторный стридор	Заболевания гортани и/или трахеи
Нарушения голоса	Заболевания гортани
Локальные физикальные изменения в легких	Облитерирующий бронхиолит, бронхоэктазы, врожденные пороки развития бронхов и легких, туберкулез, аспирация инородного тела
Шумы в сердце, недостаточность кровообращения	Врожденные пороки и другие заболевания сердца
Деформация пальцев в виде «барабанных палочек», «часовых стекол»	Муковисцидоз, бронхоэктазы, иммунодефициты, интерстициальные заболевания легких
Situs viscerum inversus	Синдром Зиверта–Картагенера
Отставание в росте и развитии	Муковисцидоз, иммунодефициты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхолегочная дисплазия
Диарея	Муковисцидоз
Исследования	
Необратимая обструкция дыхательных путей по данным исследования функции внешнего дыхания	Муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктазы
Очаговые и/или персистирующие изменения на рентгенограммах органов грудной клетки, компьютерных томограммах	Врожденные пороки развития бронхов и легких, муковисцидоз, аспирационный бронхит, инородное тело дыхательных путей, бронхоэктазы, туберкулез, облитерирующий бронхиолит, бронхолегочная дисплазия, саркоидоз

Трудности дифференциальной диагностики БА с другими заболеваниями легких связаны с возможностью коморбидности – одновременного наличия у одного ребенка вместе

с БА таких заболеваний, как муковисцидоз, затяжной бактериальный бронхит, облитерирующий бронхолит, аспирационный бронхит или бронхолегочная дисплазия (БЛД) повышает развитие БА. По нашим данным, частота БА, в основном легкой степени тяжести, у детей с БЛД составляет 7 % [Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., 2014; Бойцова Е.В. и др., 2019; Алексеева О.В. и др., 2016; Овсянников Д.Ю. и др., 2016; Фурман Е.Г. и др., 2017, 2018; Кравчук Д.А., 2018].

4.4. Критерии диагноза на основе методов доказательной медицины

4.4.1. Критерии PRACTALL

Согласно международным рекомендациям по БА у детей PRACTALL, критериями персистирующей БА у детей первых 5 лет жизни являются следующие:

- бронхиальная обструкция;
- клинические проявления атопии (АД/атопическая экзема, АР, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилия и/или повышенный уровень общего IgE в крови;
- специфическая IgE-опосредованная сенсibilизация к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем;
- сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет при высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях;
- наличие БА у родителей.

Критерии персистирующей БА, согласно PRACTALL, позволяют диагностировать заболевание у педиатрических пациентов до 6–7-летнего возраста, пока дети не способны выполнить исследование ФВД. Обнаружения специфических IgE-антител хотя бы к одному ингаляционному аллергену (с учетом данных анамнеза) при наличии прочих клинико-

анамнестических критериев достаточно для установления диагноза БА.

4.4.2. Критерии ICON

В данном документе перечисляются (в порядке значимости) критерии диагноза БА (табл. 22).

Таблица 22

Диагностика БА у детей [Rossenwasser L.J. et al., 2012]

Данные анамнеза: <ul style="list-style-type: none">– рецидивирующие респираторные симптомы (сухие свистящие хрипы, кашель, одышка, чувство стеснения в груди);– симптомы в типичных случаях наблюдаются ночью/рано утром;– симптомы провоцируются физической нагрузкой, вирусной инфекцией, курением, контактом с пылью или домашними животными, плесенью, влажностью, изменением погоды, смехом, криком, аллергенами;– аллергический анамнез ребенка (атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит);– отягощенный семейный анамнез по БА/иным аллергическим заболеваниям
Данные объективного обследования: <ul style="list-style-type: none">– сухие свистящие хрипы при аускультации грудной клетки;– симптомы/клинические проявления других атопических заболеваний таких как аллергический ринит или атопический дерматит
Функциональное исследование легких (спирометрия с бронходилатационным тестом предпочтительнее по сравнению с пикфлоуметрией, которая может быть использована при ограниченных ресурсах)
Аллергообследование (инъекционная кожная проба или определение уровня специфических IgE)
Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентгенография органов грудной клетки)
Пробное лечение
Оценка маркеров воспаления дыхательных путей (NO, эозинофилия мокроты)
Оценка гиперреактивности дыхательных путей (неспецифические бронхиальные провокационные пробы, например, с метахолином, физической нагрузкой)

При этом указывается, что для верификации диагноза БА необходимо подтвердить наличие персистирующих симптомов рецидивирующей бронхиальной обструкции при исключении другой патологии (табл. 23).

Таблица 23

Дифференциальная диагностика БА у детей
[Rossenwasser L.J. et al., 2012]

Инфекционные и иммунологические заболевания	Бронхиальная патология	Механическая обструкция дыхательных путей	Заболевания других органов и систем
Аллергический бронхолегочный аспергиллез Анафилаксия Бронхиолит Иммунодефицитные состояния Рецидивирующие инфекции дыхательных путей Ринит Синусит Саркоидоз Туберкулез	Бронхоэктазы Бронхолегочная дисплазия Муковисцидоз Первичная цилиарная дискинезия	Врожденные пороки развития дыхательных путей Увеличение или опухоль лимфоузлов Аспирация инородного тела Ларингомалация / трахеомалация Сосудистое кольцо или врожденный ларингостеноз Дисфункция голосовых связок	Врожденный порок сердца Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Нейромышечные заболевания (приводящие к аспирации) Психогенный кашель

4.4.3. Критерии GINA

Согласно GINA (2014–2018), для подтверждения диагноза БА у пациентов старше 5 лет необходимо доказать наличие переменных респираторных симптомов в анамнезе и переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе (табл. 24).

Таблица 24

Признаки, используемые для установления диагноза БА
[GINA, 2018]

1. Наличие переменных респираторных симптомов в анамнезе
Типичные симптомы – свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди и кашель: <ul style="list-style-type: none"> у пациента с БА обычно наблюдается более одного типа указанных симптомов;

<ul style="list-style-type: none">• симптомы переменны по времени и по интенсивности;• часто симптомы появляются или ухудшаются ночью либо при пробуждении;• часто симптомы провоцируются физическими упражнениями, смехом, аллергиями, холодным воздухом;• часто симптомы появляются или ухудшаются на фоне вирусных инфекций
2. Доказательства переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе
<ul style="list-style-type: none">• по крайней мере однократно в процессе диагностики при низком ОФВ1 необходимо подтвердить, что отношение ОФВ1/ФЖЕЛ снижено (в норме отношение ОФВ1/ФЖЕЛ более 0,75–0,8 у взрослых и более 0,9 у детей);• необходимо подтвердить, что переменность функции легких больше, чем у здоровых людей:<ul style="list-style-type: none">○ ОФВ1 увеличивается более чем на 12 % и 200 мл после ингаляции бронхолитика (у детей более чем на 12 % от должного значения);○ средняя ежедневная суточная переменность ПСВ > 10 % (у детей > 13 %);○ ОФВ1 увеличивается более чем на 12 % и 200 мл от исходного значения через 4 недели противовоспалительного лечения (при отсутствии респираторных инфекций);• чем больше переменность или чем дольше наблюдается избыточная переменность, тем более уверенно устанавливают диагноз БА;• может потребоваться повторение тестов во время появления симптомов либо рано утром, либо после прекращения приема препарата бронхолитика;• обратимость бронхиальной обструкции может исчезать во время тяжелых обострений или вирусных инфекций

Примечания: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

ГЛАВА 5

ТЕРАПИЯ

Цели лечения БА у детей:

- оптимизировать схему лечения для достижения хорошего контроля заболевания, облегчения симптомов астмы и обеспечения нормального уровня активности ребенка;
- повысить приверженность к лечению (комплаенс);
- избегать провоцирующих факторов;
- проводить мониторинг контроля над симптомами БА со стороны родителей, ребенка и врача;
- уменьшить риск будущих обострений БА и нарушения функции легких;
- минимизировать побочные эффекты от лекарственной терапии.

Нормализация жизни ребенка предусматривает, что БА должна иметь минимальное влияние на образ жизни ребенка, при адекватном лечении БА не должна ограничивать регулярные физические нагрузки ребенка, физические возможности и обычное школьное образование.

Компоненты лечения БА у детей:

- 1) обучение пациента и его семьи для достижения сотрудничества в контроле заболевания;
- 2) выявление факторов риска (триггеров) и уменьшение их воздействия;
- 3) длительная контролирующая базисная противовоспалительная терапия;
- 4) лечение обострений БА;
- 5) аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ);
- 6) лечение особых контингентов пациентов.

5.1. Обучение пациента и его семьи для достижения сотрудничества в контроле заболевания

Обучение пациента и его семьи включает в себя следующее:

- помочь им разобраться в механизме болезни;
- обучить правильному использованию лекарств (лекарственных препаратов контролирующей терапии БА и средств для лечения обострений – неотложной помощи);
- уметь распознать обострение астмы;
- использовать дневник симптомов БА и план действий при астме;
- понимать, как использовать ингаляционные устройства.

Ингаляционный путь введения лекарственных препаратов является предпочтительным перед системным, так как он обеспечивает оптимальный способ доставки препаратов в бронхи, максимальный терапевтический эффект при низких дозах, что снижает риск развития побочных эффектов. Обучение пациента и родителей технике ингаляции имеет ключевое значение.

Существует много различных устройств для доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути, выбор конкретного устройства определяется главным образом возрастом ребенка. Подбор проводится индивидуально, с учетом способности пациента использовать устройство, предпочтений и стоимости. Средства доставки подразделяются на три основные категории: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) под давлением и активируемые вдохом, дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Не существует надежных свидетельств значительных различий в эффективности между разными типами устройств; вместе с тем каждый тип имеет определенные преимущества и ограничения.

Согласно рекомендациям Международного общества по использованию аэрозолей в медицине (International Society for Aerosols in Medicine) ISAM (2009) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society) ERS (2009) по ингаляционной терапии у детей врачу необходимо:

- подобрать ингаляционное устройство, соответствующее конкретной возрастной группе и возможностям пациента;
- для детей младше 3 лет выбрать комбинацию небулайзера с лицевой маской или ДАИ с клапанным спейсером и лицевой маской;

- достичь максимального взаимопонимания с больным для оптимизации доставки лекарства в легкие;

- обучить ребенка 3–6 лет спокойному дыханию из спейсера с мундштуком, если ребенок в состоянии правильно выполнить эту процедуру;

- обучить ребенка старше 6 лет делать однократный медленный максимально глубокий вдох с последующей задержкой дыхания при использовании ДАИ со спейсером и мундштуком, если пациент в состоянии выполнить этот маневр правильно;

- знать, что ребенку с легким или среднетяжелым обострением БА ингаляцию β 2-агонистов можно назначать через ДАИ со спейсером или небулайзер.

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типов небулайзеров:

- 1) компрессорные (синонимы: компрессионные, струйные), использующие струю газа или воздуха;

- 2) ультразвуковые, использующие энергию колебаний пьезокристалла;

- 3) мембранные (mesh), использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция.

Недостатком ультразвуковых небулайзеров является неэффективность производства аэрозоля из суспензий, например, будесонида, и вязких растворов, повышение температуры лекарственного раствора во время небулизации и разрушение структуры лекарственного препарата, поэтому данные небулайзеры не могут быть рекомендованы для использования при БА.

В соответствии с рекомендациями ISAM (2009) и ERS (2009) при назначении небулайзерной терапии врачу необходимо:

- выбрать небулайзер в соответствии с рекомендациями производителя и лекарственным средством, которое предполагается ингалировать с его помощью;

- знать, что ингаляции через пневматический компрессионный небулайзер следует прекращать при появлении шипящих звуков (шипение небулайзера свидетельствует о прерывистом процессе образования аэрозоля, в то же время к концу процесса ингаляции раствор препарата в небулайзере становится все более концентрированным, поэтому раннее прекращение ингаляции может значительно снизить доставку препарата);

- напомнить пациенту о необходимости промывать небулайзер после каждого использования в соответствии с рекомендациями производителя;

- информировать пациента о том, что при промывке электронно-сетчатых небулайзеров во избежание повреждения не следует прикасаться к сити.

Категорически нельзя использовать для ингаляций через небулайзер эфирные и масляные растворы, а также суспензии и растворы, содержащие взвешенные частицы, в том числе настои трав, метилксантины, папаверин, платифиллин, антигистаминные препараты, системные ГКС (преднизолон, гидрокортизон) и антибиотики, предназначенные для парентерального введения. Для проведения небулайзерной терапии используются только специально предназначенные для этой

цели растворы лекарственных средств, разрешенные к применению, в качестве растворителя должен использоваться физиологический 0,9 %-й раствор хлорида натрия.

Начиная с 6-летнего возраста, если пациент обладает навыком правильного использования, для ингаляций могут использоваться ДАИ, активируемый вдохом, или ДПИ. В ДПИ, зарегистрированных к применению у детей на территории РФ, используются несколько различных систем образования турбопотока: изихейлер, турбухалер, мультидиск, новолайзер, твистхейлер, дискус, дискхалер. Перед первичным назначением данных средств доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути врач должен оценить ингаляционную технику с помощью рекомендуемого устройства, для этого можно применять устройства, содержащие плацебо или специальные модели для тренировки ингаляционной техники.

После ингаляции ИГКС рекомендуется прополоскать полость рта для исключения риска развития местного кандидоза. В случаях использования лицевой маски кроме полоскания зева требуется умыть лицо ребенка и промыть глаза. Осложнением терапии ИГКС с помощью лицевой маски при дефектах ухода за кожей может быть периоральный дерматит, ассоциированный с анаэробной микрофлорой. Для его для лечения используют крем с метронидазолом.

Врачи должны мотивировать пациентов, а также их родителей принимать на себя ответственность за контроль и лечение астмы. Специалист может просить родителей и детей письменно указать, каковы их цели лечения БА (например, заниматься спортом), и отметить попытку достичь их. Необходимо рассмотреть письменный план контроля и лечения астмы, например, такой план, который содержит конкретные мероприятия на основе оценки ПСВ пациента и его состояния.

Образование пациента включает регулярный контроль техники использования лекарственных средств, обучение мониторингу симптомов астмы, пикфлоуметрии (у детей старше 5 лет) и ведению дневника самоконтроля.

Обучение пациента самостоятельному контролю заболевания – неотъемлемая часть процесса ведения больных, однако необходима стратификация образовательных программ в зависимости от возраста, с возрастающим участием старших детей в достижении контроля над астмой.

Первичное обучение необходимо дополнять другими образовательными мероприятиями (занятия в астма-школе). Одной из перспективных альтернатив является использование обучающих компьютерных программ и интернет-ресурсов, особенно для детей старшего возраста и подростков.

5.2. Выявление факторов риска (триггеров) и уменьшение их воздействия

У пациента необходимо идентифицировать (доказать) конкретные специфические (аллергены) и неспецифические триггеры, раздражители и поллютанты (например, табачный дым), чтобы в последующем больной избегал контакта с ними.

Аллергологическое тестирование необходимо осуществлять до начала каких-либо элиминационных мероприятий, связанных с окружающей средой. Все элиминационные мероприятия должны иметь персонифицированный характер и проводиться на основании результатов аллергологического обследования с учетом данных анамнеза. Врачам, родителям и пациентам следует применять решительные меры, направленные на предотвращение контакта детей с табачным дымом, а также следует попытаться снизить воздействие других домашних и уличных поллютантов.

5.2.1. Элиминационные мероприятия по уменьшению воздействия клещей домашней пыли с доказанной эффективностью

- Регулярная стирка постельного белья (1 раз в 1–2 недели) при температуре 55–60 °С.
- Использование чехлов из непроницаемых для клещей домашней пыли тканей.
- Замена ковров и ковровых покрытий на линолеум или паркет, занавесок в спальне на моющиеся жалюзи, мебели с тканевым покрытием на моющуюся кожаную или виниловую, снятие настенных ковров в спальне.
- Применение акарицидов.
- Использование пылесосов с HEPA-фильтром (High Efficiency Particulate Air или High Efficiency Particulate Arrestance – высокоэффективное удержание частиц) и двойным пылесборником.

5.2.2. Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с пылью

- Проветривание помещений в часы, когда концентрация пыли в воздухе наименьшая (например, вечером) и закрытие окон днем в пик поллинозиса.
- Ношение обычных или солнцезащитных очков, маски или фильтра, защищающих нос и рот.
- Исключение контактов с травой.
- Исключение из питания пищевых продуктов с перекрестной аллергенной реактивностью (см. табл. 14).
- Отказ от использования для лечения фитопрепаратов, от применения косметических средств на растительной основе (см. табл. 14).
- Закрытие окон в помещении или машине, использование кондиционера.

5.2.3. Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с аллергенами домашних животных и синантропных видов

- Если возможно, найти для домашнего животного другого владельца и не заводить новых домашних животных.
- Не допускать животное в спальную комнату и, если возможно, содержать его вне дома.
- Не посещать цирк, зоопарк и дома, где есть животные.
- Мытье животных.
- Использование очистителей воздуха с НЕРА-фильтром.
- При наличии аквариума исключить использование сухого корма (рачки дафнии).
- Уничтожение тараканов с помощью ловушек, закрытие мест их обитания (шпаклевание трещин), сделать недоступными для насекомых остатки пищи.

5.2.4. Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с аллергенами грибов

- Использовать обогреватели, кондиционеры, вентиляторы для создания влажности 50 % и ниже.
- Использовать противогрибковые средства для обработки поверхностей в ванной комнате и других помещениях для уничтожения грибов.
- Устранять любые протечки воды в доме для предотвращения высокой влажности и появления пятен плесени.
- Не принимать участие в садовых работах осенью и весной, так как лежалые листья и трава служат источником плесневых грибов в воздухе, воздерживаться от посещения леса в этот период.
- Отказ от комнатных растений, так как в горшках растут плесневые грибы.

5.2.5. Элиминационные мероприятия по уменьшению воздействия поллютантов

- Устранять активное и пассивное курение.
- Не проводить ремонт помещений в присутствии детей.
- В периоды особо интенсивного загрязнения атмосферного воздуха (смог) в результате погодных и атмосферных условий стремиться оставаться дома в чистом, хорошо кондиционируемом помещении.
- Следует предотвратить контакт ребенка с веществами бытовой химии (стиральные порошки, дезинфектанты, растворители, краски), а также парфюмерией (духи, лаки для волос, дезодоранты и др.).

В щадящем образе жизни больного БА имеет значение исключение из диеты ряда продуктов, содержащих раздражающие компоненты, способные за счет неспецифических механизмов спровоцировать приступ удушья:

- пищевые консерванты E220, E221, E222, содержащие двуокись серы и метабисульфит, обладающие прямым раздражающим действием на дыхательные пути;
- пищевые добавки – тартразин и красители (например, E102);
- пищевые продукты, содержащие гистамин;
- нитриты, глутамат натрия.

Вместе с тем данные об эффективности элиминационных мероприятий у больных БА противоречивы. Полная элиминация аллергенов обычно невозможна, а некоторые мероприятия влекут за собой значительные расходы и неудобства, при этом зачастую обладая лишь ограниченной эффективностью. Большинство вмешательств, применявшихся по отдельности, не позволило существенно снизить аллергенную нагрузку, хотя в ряде случаев снижалась частота симптомов БА. Исключение аллергенных продуктов из рациона должно

основываться на результатах двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного пищевого тестирования, которое не нашло широкого применения в нашей стране. Перед назначением НПВС всегда необходимо уточнять наличие у пациента БА. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении и других лекарственных препаратов, способных спровоцировать приступ астмы, например, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, опиатов.

5.3. Длительная контролирующая базисная противовоспалительная терапия

Воспалительный процесс в бронхах при БА выявляется не только во время обострения, но у большей части детей и в фазе ремиссии, в связи с чем необходимым является длительное применение противовоспалительных препаратов для профилактики обострений заболевания. Симптомы БА контролируются прежде всего с помощью фармакотерапии, с использованием лекарственных средств для долгосрочного ежедневного применения – препаратов-контроллеров, назначаемых с целью достижения контроля заболевания и предотвращения симптомов. Тяжесть заболевания определяет, какие лекарственные средства или комбинации препаратов должны быть назначены, их дозу и частоту использования.

Препараты, применяемые для долгосрочного контроля над астмой (базисной терапии), зарегистрированные в настоящее время в РФ, включают в себя следующие:

- 1) ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС – будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид, мометазона фураат, беклометазона дипропионат);
- 2) комбинированные препараты ИГКС с ингаляционными длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА)

(будесонид/формотерол, флутиказона пропионат/сальметерол, беклометазона дипропионат/формотерол, мометазона фуруат/формотерол, флутиказона фуруат/вилантерол);

3) антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР – монтелукаст и зафирлукаст);

4) кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);

5) теofilлин замедленного высвобождения (Теопэк, Теотард);

6) длительно действующий антихолинергический препарат (тиотропия бромид);

7) моноклональные антитела к IgE (омализумаб), ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб);

8) пероральные глюкокортикостероиды (ПГКС – преднизолон, метилпреднизолон).

5.3.1. Ингаляционные глюкокортикостероиды

Наиболее эффективные противовоспалительные препараты для лечения БА. ИГКС в качестве препаратов для ежедневного контроля персистирующей астмы облегчают симптомы и улучшают функцию легких, уменьшают частоту обострений и потребность в препаратах для их лечения, снижают количество госпитализаций по поводу обострений астмы у детей всех возрастов и улучшают качество жизни больных. Благодаря противовоспалительной активности ИГКС являются наиболее эффективными препаратами и составляют первую линию терапии для контроля над БА любой степени тяжести. С широким внедрением ИГКС в практику лечения БА связывают снижение смертности от БА в последние десятилетия.

На территории РФ в настоящее время зарегистрированы и разрешены к применению практически все существующие ИГКС: будесонид (суспензию для небулайзера рекомендуют,

согласно обновлению GINA 2018 г., с 1 года, в виде порошкового ингалятора – с 6 лет), флутиказона пропионат (применяют с 4 лет), циклесонид (разрешен у детей с 6 лет), беклометазона дипропионат (применяют с 6 лет) и мометазона фураат (разрешен у детей с 4 лет).

У пациентов, ранее не получавших лечения, в качестве стартовой терапии рекомендуется назначение монотерапии наиболее эффективными низкими дозами ИГКС (табл. 25). Низкая суточная доза определяется как доза, которая не ассоциируется с клинически значимыми побочными эффектами по данным исследований по изучению безопасности перечисленных препаратов. Средние дозы в два раза превышают начальные ($\times 2$), максимальные – в четыре раза ($\times 4$).

Таблица 25

Низкие, средние и высокие суточные дозы препаратов ИГКС (мкг) у детей разного возраста, зарегистрированных в РФ [по GINA, 2018]

Возраст	Дети ≤ 5 лет	Дети 6–11 лет			Подростки старше 12 лет и взрослые		
	Низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Низкая	Средняя	Высокая
1	2	3	4	5	6	7	8
Беклометазона дипропионат (ДАИ, ХФУ)	-	100–200	> 200 –400	> 400	200–500	> 500 –1000	> 1000
Беклометазона дипропионат (ДАИ, ГФА)	-	50–100	> 100 –200	> 200	100–200	> 200 –400	> 400
Будесонид (ДПИ)	-	100–200	> 200 –400	> 400	200–400	> 400 –800	> 800
Будесонид суспензия (для ингаляций через небулайзер)	500 (возраст ≥ 1 года)	250–500	> 500 –1000	> 1000	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8
Циклесонид (ДАИ, ГФА)	-	80	> 80– 160	> 160	80–160	> 160– 320	> 320
Флутиказон пропионат (ДПИ)	-	100– 200	> 200– 400	> 400	100– 250	> 250– 500	> 500
Флутиказон пропионат (ДАИ ГФА)	100 (возраст ≥ 4 года)	100– 200	> 200– 500	> 500	100– 250	> 250– 500	> 500
Мометазон фуроат	110 (возраст ≥ 4 года)	-	-	-	110	≥ 220– 440	> 440

Примечания: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ХФУ – хлорфторуглеродный пропеллент; ГФА – гидрофторалкановый пропеллент; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

Регулярная ежедневная терапия, направленная на контроль заболевания, должна быть начата как можно быстрее после установления диагноза БА, так как раннее начало лечения низкими дозами ИГКС приводит к более выраженному улучшению ФВД, по сравнению с отсроченным на 2–4 года началом терапии.

Согласно GINA (2014–2018), регулярный прием низких доз ИГКС рекомендован пациентам старше 5 лет с любым из следующих явлений:

- наличие симптомов БА более 2 раз в месяц;
- пробуждения из-за БА более 1 раза в месяц;
- любой симптом БА (см. табл. 24) плюс любой фактор риска обострений (см. табл. 5), например, потребность в ПГКС для лечения БА в предшествовавшие 12 месяцев, низкий ОФВ₁, эпизод лечения в отделении интенсивной терапии по поводу БА.

Более 80 % клинического эффекта достигается при применении низких и средних доз, поэтому при их неэффективности, особенно при совместном применении с другими средствами базисной терапии (например, ДДБА), необходимо повторно оценить технику ингаляции, приверженность пациента/родителей выполнению врачебных рекомендаций или провести ревизию диагноза.

Детям младшего возраста требуются более высокие дозы по сравнению с детьми старшего возраста вследствие сниженного поступления препарата при ингаляционном введении, причинами чего являются применение спейсера, меньший просвет бронхов, интенсивное носовое дыхание.

После достижения контроля следует постепенно снижать дозу до минимальной эффективной, оптимальная поддерживающая доза определяется индивидуально. Отмена ИГКС проводится постепенно.

Небулайзерные формы ИГКС играют важную роль в терапии больных БА и являются альтернативой ДАИ, особенно у детей младшего возраста, при сложностях использования ДАИ и при необходимости вводить высокие дозы ИГКС.

Препаратом ИГКС, использование которого разрешено согласно инструкции с самого раннего возраста (6 месяцев), по сравнению с другими, зарегистрированными в РФ, является микронизированный будесонид для ингаляций с помощью небулайзера в связи с высокими эффективностью и профилем безопасности. Будесонид – единственный ИГКС с возможностью однократного назначения в сутки, доказана сходная эффективность двукратного и однократного введения будесонида (в дозе 200–800 мкг/сут) при легкой и среднетяжелой БА у детей и взрослых. При этом однократное введение препарата было предпочтительным в отношении комплаенса и переносимости терапии. В системный кровоток у детей попадает примерно 6 % от назначенной дозы будесонида (почти в 2 раза меньше, чем у взрослых), тогда как клиренс будесо-

нида на 1 кг массы тела у детей в 1,5 раза выше. Низкий уровень будесонида, определяемый в крови, в сочетании с высоким клиренсом и коротким периодом полувыведения позволяет использовать одинаковые дозы будесонида через небулайзер у детей и взрослых без повышения риска нежелательных эффектов [Волков И.К., 2010].

Большинство пациентов, получающих ИГКС, не испытывают побочных эффектов. Местные побочные эффекты включают орофарингеальный кандидоз и дисфонию. Риск развития субкапсулярной катаракты или снижения минеральной плотности костей в детстве очень низкий. Влияние на конечный рост, особенно среди более чувствительных подгрупп пациентов, принимающих большие дозы ИГКС, требует дальнейших исследований.

Низкий уровень витамина D и избыточный вес/ожирение связаны со снижением ответа на ИГКС при оценке функции легких, в частности ОФВ1.

5.3.2. Комбинированные препараты ИГКС/ДДБА

Пациентам, у которых БА недостаточно контролируется низкими и средними дозами ИГКС, рекомендуется добавлять к терапии ДДБА в составе комбинированных препаратов, эффективность которых выше, чем монотерапия ИГКС. Комбинация ИГКС/ДДБА существенно уменьшает выраженность симптомов БА, снижает количество обострений, потребность в коротко действующих β_2 -агонистах (КДБА), а также позволяет уменьшить дозу ИГКС. Синергичность действия ИГКС и ДДБА обусловлена их комплементарным взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. ИГКС обеспечивают высокую плотность β -адренорецепторов на мембране клеток-мишеней и повышают их активность. В свою очередь, ДДБА активируют глюкокортикостероидные рецепторы и их синтез, при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС.

Использование фиксированной комбинации в одном ингаляторе позволяет больным почувствовать быстрое облегчение, благодаря ДДБА, тем самым усиливая комплаенс, и одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, что улучшает контроль над заболеванием. Данный подход снижает вероятность чрезмерного применения β_2 -агонистов и недостаточного использования ИГКС, предупреждая возможность развития серьезных нежелательных эффектов. ДДБА не используются в качестве монотерапии и должны назначаться только в комбинации с адекватными дозами ИГКС.

На сегодняшний день для базисной терапии астмы на территории РФ доступны следующие комбинированные препараты: флутиказона пропионат/сальметерол (разрешен по инструкции с 4 лет), будесонид/формотерол (разрешен с 6 лет), мометазона фуруат/формотерол (разрешен с 12 лет), беклометазона дипропионат/формотерол (разрешен с 12 лет), флутиказона фуруат/вилантерол (разрешен с 12 лет). Препарат флутиказона фуруат/вилантерол обладает 24-часовой эффективностью в отношении улучшения функции легких и других клинически значимых показателей (симптомы, частота обострений, качество жизни и др.). Выпускается в дозированном порошковом ингаляторе. Комбинация вилантерол + флутиказона фуруат применяется один раз в сутки в одно и то же время, удобное для пациентов, утром или вечером.

Побочные эффекты ДДБА сравнительно редки и включают тахикардию, аритмию, тремор, гипокалиемию, головную боль, судороги. Согласно схеме терапии, приведенной в GINA (2014–2018), использование комбинации ИГКС/ДДБА исключено у пациентов в возрасте ≤ 5 лет в связи с отсутствием в настоящее время достаточной доказательной базы по безопасности их использования в этой возрастной группе.

5.3.3. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

АЛТР, воздействуя на обусловленное лейкотриенами воспаление, в том числе нейтрофильное, блокируют их действие (см. табл. 8). Данные препараты эффективны для облегчения симптомов и улучшения легочной функции, а также профилактики обострений астмы, включая обострения, спровоцированные вирусной инфекцией у детей, с двухлетнего возраста (монтелукаст); препарат зафирлукаст разрешен с 6 лет. АЛТР обеспечивают эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Особенно эффективны АЛТР у пациентов, страдающих сопутствующим АР, который является дополнительным показанием для назначения данных препаратов. Назначение данных препаратов у больных с сочетанием АР и БА позволяет одновременно контролировать аллергическое воспаление в носовой полости и в бронхах. АЛТР назначают также при опасении (со стороны родителей пациентов или пациентов) побочных эффектов ИГКС. АЛТР также показаны при аспириновой астме, астме, обусловленной физической нагрузкой, вирус-индуцированными обострениями, кашлевой БА, при высоких дозах ИГКС для снижения их доз (step-даун-терапия – step-down-терапия), БА в сочетании с ожирением. Монотерапия АЛТР менее эффективна, чем ИГКС, поэтому АЛТР рекомендуется назначать как дополнение к терапии ИГКС. Вместе с тем, согласно GINA (2014–2018), эта комбинация менее эффективна чем ИГКС/ДДБА. Когда показано лечение АЛТР, выбор монтелукаста предпочтительнее. Побочные эффекты монтелукаста редки и включают яркие, иногда страшные сновидения, головную боль, гиперактивность. У зафирлукаста отмечаются низкий риск гепатотоксичности и потенциальные лекарственные взаимодействия – концентрацию зафирлукаста в плазме повышает (в 1,5 раза) ацетилсалициловая кислота, снижают — эритромицин (на 40 %) и теофиллин (примерно на 30 %).

5.3.4. Кромоны

Кромогликат натрия и недокромил натрия могут назначаться с двух и шести лет соответственно. Данные препараты, модулируя высвобождение медиаторов тучных клеток и накопление эозинофилов, обладают слабым противовоспалительным действием. Кромоны менее эффективны у детей, чем ИГКС в низких дозах или АЛТР, в связи с чем нежелательно их использование в качестве стартовой базисной терапии. Сочетание кромонов с ИГКС также не рекомендуется. Роль кромонов в базисной терапии у детей, несмотря на хороший профиль безопасности, ограничена в связи с отсутствием доказательств их эффективности, которая в некоторых исследованиях была сопоставима с плацебо. В схеме базисной терапии БА у детей, приведенной в GINA (2006–2018), кромоны исключены. В то же время они присутствуют в ряде национальных рекомендаций по лечению БА у детей, включая национальную программу «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», в согласительном документе PRACTALL.

Начало действия кромонов наступает через 3–4 недели, может потребоваться исследование ФВД или пикфлоуметрия на протяжении от 4 до 6 недель для оценки достижения эффекта. Кромоны способны вызывать кашель после ингаляции, а также бронхоспазм. Недокромил натрия имеет неприятный вкус. Использование спейсера может значительно снизить доставку препарата. Ингалятор после применения кромонов требует промывания.

5.3.5. Теофиллин замедленного высвобождения

Теофиллин обладает бронхорасширяющими свойствами, легким противовоспалительным действием, стимулирует дыхательный центр, сокращение мускулатуры. Однако использование теофиллина у детей младше 12 лет, согласно

GINA (2014–2018), не рекомендуется из-за возможности быстро возникающих (сердечная аритмия, судороги, остановка дыхания, тошнота, рвота, диарея, боли в животе) и отсроченных (нарушение поведения, проблемы в обучении и др.) побочных эффектов. При назначении теофиллина требуется мониторинг его концентрации в крови. Для поддержания устойчивого пикового плазменного уровня в 5–15 мкг/мл необходимы мониторинг и коррекция дозы. Тяжелым проявлениям токсичности не всегда предшествуют легкие; из-за особенностей фармакокинетики клиренс теофиллина может снижаться при повышении температуры тела и при приеме ряда препаратов, метаболизм которых осуществляется с участием печеночных ферментов, что может привести к нежелательным явлениям даже при применении ранее безопасных доз. Комбинация ИГКС с теофиллином менее эффективна, чем с ДДБА. Применение теофиллина в качестве препарата базисной терапии второй линии допустимо у детей лишь в случаях, когда другие варианты терапии недоступны.

5.3.6. Длительно действующий антихолинергический препарат

Тиотропия бромид, ингибируя М-холинорецепторы в дыхательных путях, обеспечивает бронходилатацию и протективный эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 часов, что делает возможным применение препарата один раз в сутки. Согласно GINA (2014–2018), раствор тиотропия в ингаляторе – вариант дополнительной терапии тяжелой и среднетяжелой БА для пациентов старше 12 лет, у которых БА не контролируется полностью средними или высокими дозами ИГКС, ИГКС/ДДБА, омализумабом, ПГКС. Также добавление тиотропия бромида к терапии БА, включающей ИГКС, рекомендуется в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА. Ряд исследований показали, что

среди больных астмой лучше всего отвечают на длительно действующий антихолинергический препарат больные с ночной астмой, больные с фиксированной бронхиальной обструкцией, больные с неатопической БА, включая БА в сочетании с ожирением. Тиотропия бромид сопоставим с ДДБА по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает проактивное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерами [Княжеская Н.П., 2010; Геппе Н.А. и др., 2017; Kerstjens H. et al., 2012]:

– воздействие табачного дыма (активное или пассивное курение);

– вирус-индуцированная БА;

– БА, индуцированная физической нагрузкой;

– признаки вегетативной дисфункции;

– выраженные ночные симптомы.

Побочные эффекты тиотропия бромида бывают редко, включают сухость во рту.

5.3.7. Моноклональные антитела

Омализумаб (Ксолар) показан в качестве дополнительной терапии тяжелой IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА, разрешен к применению начиная с 6 лет. Пациенты, которым может быть показан омализумаб, отмечают частые дневные и ночные симптомы, многократные тяжелые обострения БА. Анти-IgE-терапия оправдана у детей и подростков со снижением функции легких, с высоким риском фатальной астмы (имеющих жизнеугрожающие обострения болезни в анамнезе), часто обращающихся за экстренной медицинской помощью, в том числе стационарной, использующих сверхвысокие дозы ИГКС, а также нуждающихся в применении системных ГКС. IgE-обусловленная природа астмы должна быть доказана положительными кожными тестами с аллергенами и/или наличием специфических IgE-антител к аллергенам. Кроме того, уровень общего IgE у пациентов должен

быть в пределах 30–1500 МЕ/мл. Доза омализумаба (мг) и частота инъекций определяются уровнем IgE (МЕ/мл) и весом пациента [Куличенко Т.В., 2013; Камаев А.В. и др., 2018]. Селективно связываясь со свободными молекулами IgE, омализумаб препятствует их связи со специфическими рецепторами на тучных клетках и базофильных лейкоцитах. Это приводит к снижению экспрессии указанных рецепторов на клетках и в конечном итоге к уменьшению секреции медиаторов и уменьшению аллергического воспаления. Данный препарат значительно облегчает симптомы и снижает количество обострений, улучшает качество жизни и, в меньшей степени, функцию легких. В месте инъекции отмечаются реакции, которые, однако, выражены слабо. Препарат вводят только подкожно. Не следует применять препарат внутримышечно или внутривенно.

Препараты моноклональных антител к ИЛ-5 – меполизумаб (Нукала, разрешен с 12 лет, в РФ – с 18 лет), реслизумаб (Синкейро, разрешен с 18 лет) – показаны для лечения тяжелой эозинофильной БА, снижают частоту обострений, улучшают контроль заболевания и качество жизни пациентов, повышают показатели функции легких, а также снижают потребность больных гормонозависимой БА в ПГКС. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Реслизумаб, так же как и меполизумаб, связываясь с ИЛ-5, препятствует индуцированной ИЛ-5 активации эозинофилов.

5.3.8. Пероральные глюкокортикостероиды

Ввиду риска существенных системных нежелательных явлений (остеопороз, угнетение коры надпочечников, ката-

ракта, глаукома, артериальная гипертензия и др.) ПГКС следует назначать для длительной базисной терапии астмы только в исключительных случаях, например, взрослым пациентам с плохо контролируемой тяжелой персистирующей БА, несмотря на проведение элиминационных мероприятий и адекватную терапию максимальными дозами ИГКС и другими фармакологическими препаратами. ПГКС для базисной терапии назначают ежедневно или через день (альтернирующая схема) с учетом суточного ритма секреции эндогенных ГКС (в утренние часы). Предпочтительна терапия ПГКС, которые также эффективны для предотвращения рецидивов, как внутривенные и внутримышечные инъекции. Если лечение длится более 2 недель, необходимо снижение дозы. Отмена ПГКС производится постепенно в случаях, если ПГКС назначаются больше чем на 2 недели. Детям, согласно GINA (2014–2018), не рекомендовано назначение ПГКС в качестве базисной терапии.

В табл. 26 представлена информация о дозах препаратов для базисной терапии БА у детей в зависимости от возраста.

5.3.9. Принципы и ступени базисной противовоспалительной терапии

При назначении препаратов базисной терапии необходимо учитывать минимальную продолжительность курса, после которой можно ожидать долгосрочного противовоспалительного эффекта. Для ИГКС и тиотропия бромида она составляет 3 месяца, для АЛТР – 2 месяца, для кромонов – 4–6 месяцев.

Дозы препаратов для базисной терапии астмы у детей

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
ИГКС	Беклометазона дипропионат (ДАИ, ГФА, Беклазон Эко, Кленил)	ДАИ 50 мкг/доза	Детям 6–11 лет: от 1 ингаляция 2 раза в день до 2 ингаляций 2 раза в день
		ДАИ 100 мкг/доза	Детям 6–11 лет: от 1 ингаляции 2 раза в день до 2 ингаляций 2 раза в день
		ДАИ 200 мкг/доза	Подросткам старше 12 лет: от 1 ингаляции 2 раза в день
		ДАИ 200 мкг/доза	Подросткам старше 12 лет: от 1 ингаляции 2 раза в день до 2 доз 2 раза в день
	Будесонид (ДПИ, Пульмикорт Турбухалер)	ДПИ 200 мкг/доза	Детям старше 6 лет: по 1 ингаляции 2 раза в день до 2 доз 2 раза в день
		Небулы 250 мкг/1 мл	Детям 6 месяцев – 11 лет: по 0,25–1 мг через небулайзер, предварительно разбавленных 2–4 мл 0,9 % раствора NaCl 1 раз в день
	Небулайзер, Пульмикорт	Небулы 500 мкг/1 мл	Подросткам старше 12 лет – по 1–2 мг через небулайзер, предварительно разбавленных 2–4 мл 0,9 % раствора 1 раз в день
		ДАИ 80 мкг/доза ДАИ 160 мкг/доза	Детям 6–11 лет: 80–160 мкг однократно или 80 мкг 2 раза в день
	Циклессонид (ДАИ, ГФА, Альвеско)	ДАИ 160 мкг/доза	Подросткам старше 12 лет: рекомендованная ежедневная доза составляет от 160 до 640 мкг; дозу 640 мкг следует делить на 2 приема в день, при тяжелой астме доза может быть увеличена максимум до 2 × 640 мкг ежедневно

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
	Флутиказона пропionato (ДАИ ГФА, Фликсотид)	ДАИ 50 мкг/доза	Детям 1–4 лет (только в форме ДАИ по 50 мкг в одной дозе); по 100 мкг 2 раза в день
		ДАИ 125 мкг/доза	Детям и подросткам 4–16 лет (только в форме ДАИ по 50 мкг в одной дозе); 50–100 мкг 2 раза в день
		ДАИ 250 мкг/доза	Подросткам старше 16 лет: по 100–1000 мкг 2 раза в день, в зависимости от тяжести заболевания: легкая форма астмы – 100–250 мкг, средняя форма – 250–500 мкг, тяжелая форма – 500–1000 мкг
ИГКС/ДДБА	Мометазона фураат (Асманекс Твистхейлер)	ДПИ 200 мкг/доза	Подросткам 12 лет и старше: от 1 ингаляции 1–2 раза в день
		ДАИ 25/50 мкг/доза	Детям 4 лет и старше: по 2 ингаляции 2 раза в день
		ДАИ 25/125 мкг/доза	Подросткам 12 лет и старше: по 2 ингаляции 2 раза в день
	Флутиказона пропionato/сальметерол (Серетид)	ДАИ 25/250 мкг/доза	Подросткам 12 лет и старше: по 2 ингаляции 2 раза в день
		ДПИ (мультидиск) 50/100 мкг/доза	Детям 4 лет и старше: по 1 ингаляции 2 раза в день
		ДПИ (мультидиск) 50/250 мкг/доза	Подросткам 12 лет и старше: по 1 ингаляции 2 раза в день
	ДПИ (мультидиск) 50/500 мкг/доза	ДПИ (мультидиск) 50/100 мкг/доза	Детям 4 лет и старше: по 1 ингаляции 2 раза в день
		ДПИ (мультидиск) 50/250 мкг/доза	Подросткам 12 лет и старше: по 1 ингаляции 2 раза в день
		ДПИ (мультидиск) 50/500 мкг/доза	Подросткам 12 лет и старше: по 1 ингаляции 2 раза в день

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
	Будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер)	ДПИ (турбухалер) 80 мкг + 4,5 мкг ДПИ (турбухалер) 160 мкг + 4,5 мкг ДПИ (турбухалер) 320 мкг + 9 мкг	Детям 6 лет и старше: по 1–2 ингаляции 2 раза в день Детям и подросткам 6–11 лет и старше: по 1–2 ингаляции 2 раза в день Подросткам 12 лет и старше: по 1 ингаляции 2 раза в день
	Беклометазона дипропионат/формотерол (Фостер)	ДАИ 100 мкг + 6 мкг	Подросткам 12 лет и старше: по 1–2 ингаляции 2 раза в день
	Мометазона фуроат/формотерол (Зенхейл)	ДАИ 50 мкг + 5 мкг ДАИ 100 мкг + 5 мкг ДАИ 200 мкг + 5 мкг	Подросткам 12 лет и старше: по 2 ингаляции 2 раза в день Подросткам 12 лет и старше: по 2 ингаляции 2 раза в день Подросткам 12 лет и старше: по 2 ингаляции 2 раза в день
	Флутиказона фуроат/вилантерол (Релвар)	ДПИ 92 мкг +22 мкг ДПИ 184 мкг + 22 мкг	Подросткам 12 лет и старше: по 1 ингаляции 1 раз в день Подросткам 12 лет и старше: по 1 ингаляции 1 раз в день
АЛТР	Монтелукаст (Сингулар, Монтелар)	Жевательные таблетки 4 мг, 5 мг, 10 мг, покрытые оболочкой 10 мг	Детям 2–5 лет: 4 мг 1 раз в день на ночь Детям и подросткам 6–14 лет: 5 мг 1 раз в день на ночь Подросткам старше 14 лет: 10 мг 1 раз в день на ночь

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
Кромоны	Зафирлукаст (Аколат)	Таблетки 10 мг, 20 мг	Детям 6–11 лет: по 10 мг 2 раза в день натощак Подросткам 12 лет и старше: по 20 мг 2 раза в день натощак, при необходимости дозу можно постепенно увеличить, максимальная суточная доза составляет 80 мг в 2 приема
	Кромоглициевая кислота (Кропоз)	Раствор для ингаляций 10 мг/мл	Детям 2 лет и старше: 20 мг 4 раза в день
Кромоны	Кромоглициевая кислота (Интал)	ДАИ 5 мг/доза	Детям 5 лет и старше: по 2 ингаляции 4 раза в день
	Недокромил натрия (Тайлед)	ДАИ 2 мг/доза	Детям 6 лет и старше: начальная доза – по 2 ингаляции 4 раза в день, для поддерживающей терапии – по 2 ингаляции 2 раза в день
Теofilлин длительного высвобождения	Теofilлин (Теопек, Теотард)	Таблетки пролонгированного действия 100 мг, 125 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг; капсулы 125 мг, 200 мг, 250 мг, 350 мг, 375 мг, 500 мг	Стартовая доза у пациентов без факторов риска снижения клиренса теофиллина ~10 мг/кг (первоначальный максимум 300 мг в день)

Продолжение табл. 26

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
Длительно действующий антихолинэргический препарат	Тиотропия бромид (Спирива респимат)	Раствор для ингаляций 2,5 мкг/доза	Детям старше 6 лет: две ингаляционные дозы спрея из ингалятора Респимат (5 мкг/терапевтическая доза) один раз в день, в одно и то же время дня
	Омализумаб (Ксолар)	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг	Детям старше 6 лет: дозу препарата и частоту введения препарата определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). Рассчитанная доза вводится 1 раз в 2 или 4 недели
Моноклональные антитела	Меполизумаб (Нукала)	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 100 мг	У больных с 18 лет подкожно каждые 4 недели в дозе 100 мг при эозинофильной БА (число эозинофилов крови 150 клеток/мкл и более в момент скрининга либо 300 клеток/мкл в течение предшествующего года)
	Реслизумаб (Синкейро)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий (в 1 мл – 10 мг)	У больных с 18 лет с тяжелой эозинофильной БА в виде внутривенной инфузии в течение 20–50 минут с режимом дозирования 3 мг/кг каждые 4 недели

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
ПГКС	Преднизолон	Таблетки 5 мг	Преднизолон внутрь назначают 1–2 раза в сутки из расчета 1–2 мг/кг/сут (детям до 1 года); 20 мг/сут (детям 1–5 лет); 20–40 мг/сут (детям старше 5 лет) одновременно с ИГКС
	Метилпреднизолон	Таблетки 4, 16, 32 мг	Младенцам, детям метилпреднизолон внутрь назначают из расчета от 0,11 до 2 мг/кг/сутки, разделяя на от 1 до 4-х приемов в сутки (одновременно с ИГКС) В возрасте старше 12 лет 7,5–60 мг/сутки один раз в день или через день по мере необходимости для контроля (одновременно с ИГКС)

Примечания: АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β-агонисты; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ГФА – гидрофторалкановый пропеллент; ДПИ – дозированный порошок ингалятор; IgE – иммуноглобулин E; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды.

Согласно GINA (2014), показаниями для назначения базисной терапии у детей с БА являются следующие:

– если характер симптомов соответствует диагнозу астма и респираторные симптомы не контролируются и/или эпизоды бронхиальной обструкции частые (три и более за сезон) или менее частые, но тяжелые (например, вирус-индуцированные);

– если диагноз БА под сомнением, а ингаляции КДБА требуют частого повторения, например, более чем каждые 6–8 недель (у детей 5 лет и младше – более чем 1–2 раза в неделю), то пробная базисная терапия рекомендуется для подтверждения диагноза астма.

При долговременной фармакотерапии БА рекомендуется ступенчатый (поэтапный) подход, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов. Внимание врачей должно быть направлено на быструю оценку контроля БА у пациента. С этой целью доступны валидизированные опросники для оценки уровня контроля астмы у детей. Одними из наиболее простых методов, показавших высокую достоверность оценки контроля астмы в реальной клинической практике, являются вопросник «Тест по контролю над астмой» (Asthma Control Test – АСТ, для подростков 12 лет и старше) и «Тест по контролю над астмой у детей» (Childhood Asthma Control Test, для детей 4–11 лет). Оба теста доступны на сайте www.astmatest.ru. Лечение может быть начато с наиболее подходящей степени терапии или на более высоком уровне для усиления контроля БА, с последующим ступенчатым снижением.

Лечение должно пересматриваться в зависимости от течения, тяжести заболевания каждые 1–3–6 месяцев, а также по показаниям в любое время при возникновении обострения или ухудшении состояния. Если астма находится под контролем в течение 3 месяцев, необходимо рассмотреть возможность по-

степенного уменьшения объема лечения с переходом на ступень ниже (англ. step down). Если астма остается неконтролируемой, предполагается увеличение использования противовоспалительной терапии (ступень вверх, англ. step up). Для окончательной интерпретации результатов оценки контролируемости БА врачу необходимо уточнить диагноз и коморбидные состояния, приверженность терапии, правильность проведения ингаляций и состояние окружающей среды (воздействие аллергенов и поллютантов).

Для всех ступеней лечения, пациентам, независимо от возраста, следует назначать препарат короткого действия – ингаляционный β_2 -агонист для неотложной терапии. Пациенты и/или их родители должны быть проинструктированы, что данные препараты могут быть использованы, когда требуется купирование симптомов, и о необходимости связаться с врачом, если возникнет потребность в использовании КДБА чаще. Частое применение КДБА указывает на отсутствие контроля заболевания и необходимость перехода на следующую ступень базисной терапии.

Антихолинергические препараты, такие как ипратропия бромид, теофиллины короткого действия, пероральные КДБА, не рекомендуются для рутинного применения в силу медленного наступления эффекта, а пероральные КДБА и теофиллины также и из-за высокого риска побочных эффектов.

Согласно GINA (2014–2018) и Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой, у детей 5 лет и младше выделяют четыре ступени контролирующей терапии БА, а у детей старше 5 лет (6–17 лет) – пять ступеней длительной контролирующей терапии.

Объем ступенчатой терапии у детей 5 лет и младше представлен в табл. 27.

**Объем ступенчатой терапии у детей 5 лет и младше
[GINA, 2014–2018]**

Варианты терапии		Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
КОНТРОЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	Предпочтительная	–	Ежедневно низкие дозы ИГКС	Удвоение низкой дозы ИГКС	Продолжение базисной терапии и дальнейшее обследование
	Альтернативная	–	– АЛТР – Интермиттирующий курс ИГКС	Низкие дозы ИГКС+АЛТР	– Добавить АЛТР – Увеличить дозы ИГКС – Добавить интермиттирующий курс ИГКС во время обострений
КУПИРОВАНИЕ СИМПТОМОВ		По потребности КДБА всем детям			

Примечания: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА – коротко действующие β_2 -агонисты.

Терапия 1-й степени может быть рекомендована для больных, страдающих легкой интермиттирующей БА, – для пациентов с редкими симптомами (менее 2 раз в неделю), возникающими только в дневное время и длящимися непродолжительное время (до нескольких часов). Проводится симптоматическая терапия (КДБА) по потребности для купирования симптомов; ежедневная контролирующая терапия не требуется.

Терапия 2-й степени может быть рекомендована для детей, имеющих 3 и более эпизодов БА в год, для легкой персистирующей астмы либо когда симптомы не согласуются

с астмой, однако каждые 6–8 недель возникают эпизоды свистящих хрипов (эмпирическая терапия), при этом в течение 3 месяцев необходимо провести диагностические мероприятия [Геппе Н.А. и др., 2018].

Предпочтительная терапия: регулярное применение низких доз ИГКС (см. табл. 25).

Альтернативная терапия: АЛТР или интермиттирующий (прерывистый, например, продолжительностью до 2 недель, или по необходимости) курс ИГКС. Дошкольникам с вирусиндуцированными обострениями БА может быть рекомендовано периодическое или эпизодическое использование ИГКС, однако предпочтительным вариантом все же признается регулярная терапия.

Уменьшение обострений больше выражено на фоне постоянного приема ИГКС или эпизодически высоких доз [Kaiser S.V. et al., 2016].

Терапия 3-й степени может быть рекомендована пациентам с БА средней тяжести и БА, плохо контролируемой низкими дозами ИГКС.

Вначале необходимо уточнить диагноз, проконтролировать правильность техники ингаляции, воздействие аллергенов, переносимость и приверженность терапии.

Предпочтительная терапия: удвоение низкой дозы ИГКС.

Альтернативная терапия: комбинация низкой дозы ИГКС с АЛТР.

Предикторами более выраженного кратковременного ответа на умеренные дозы ИГКС по сравнению с АЛТР служат уровень эозинофилов периферической крови и атопия [Fitzpatrick A.M. et al., 2016].

В некоторых странах на выбор варианта терапии может влиять ее стоимость.

Терапия 4-й степени может быть рекомендована для пациентов с тяжелой БА и БА, плохо контролируемой низкими дозами ИГКС.

Предпочтительным является продолжение базисной терапии ИГКС в двойной низкой дозе (средние дозы). В случае недостаточного контроля БА необходимо уточнить диагноз, приверженность терапии, наличие у пациента факторов риска неблагоприятного исхода (см. табл. 5) и правильность проведения ингаляций.

Альтернативная терапия: добавить АЛТР, увеличить кратность применения ИГКС, можно периодически повышать дозу базисного ИГКС в интермиттирующем режиме во время обострений.

Отсутствуют достаточные данные об эффективности и безопасности комбинации препаратов ИГКС/ДДБА в данной возрастной группе, чтобы рекомендовать их применение.

Объем ступенчатой терапии у детей 6–17 лет представлен в табл. 28.

Терапия 1-й степени может быть рекомендована для пациентов с легкой интермиттирующей БА – с редкими симптомами (менее 2 раз в неделю), возникающими только в дневное время и длящимися непродолжительное время (до нескольких часов).

Предпочтительная терапия: симптоматическая терапия (КДБА) по потребности без препарата для контроля БА. Данный вариант лечения может применяться только у пациентов с очень редкими (< 2 раз в месяц) дневными симптомами короткой продолжительности (несколько часов), у которых отсутствуют ночные симптомы и отмечается нормальная функция легких.

Учитывая, что до настоящего времени нет достаточных данных о том, что монотерапия КДБА абсолютно безопасна даже для больных с редкими симптомами, уже на первой степени терапии может быть рекомендовано назначение низких доз ИГКС пациентам с факторами риска неблагоприятного исхода БА (см. табл. 5).

Объем ступенчатой терапии у детей старше 5 лет [GINA, 2015-2018]

Варианты терапии	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5	
КОНТРОЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	Предпочтительная	-	Низкие дозы ИГКС	– Средние дозы ИГКС* – Низкие дозы ИГКС/ДДБА**	– Направление на оценку состояния и консультацию специалиста* – Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА**	Направить на консультацию по дополнительной терапии, например, анти-IgE-антителами (омализумаб)
	Альтернативная	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	– АЛТР – Низкие дозы теофиллина замедленного высвобождения**	– Низкие дозы ИГКС/ДДБА* – Средние или высокие дозы ИГКС** – Низкие дозы ИГКС + АЛТР – Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения**	– Добавить тиотропия бромид** – Средние или высокие дозы ИГКС + АЛТР – Средние или высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения**	– Добавить тиотропия бромид** – Добавить меполизумаб**,***
Купирование симптомов	По потребности КДБА		По потребности КДБА у всех детей или низкие будесонид в низкой дозе/формотерол**			

Примечания: * у детей 6–11 лет; ** у детей начиная с 12 лет; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА – коротко действующие β2-агонисты; ДДБА – длительно действующие β2-агонисты; *** в РФ зарегистрирован с 18 лет

Причина, по которой низкие дозы ИГКС следует рассматривать для применения у пациентов с легкой астмой (вместо монотерапии КДБА), заключается в снижении риска серьезных обострений [Reddel H.K. et al., 2017].

Для многих пациентов первичного звена контроль симптомов БА является лучшим способом снижения обострений. Когда в ведение больных астмой были введены ИГКС, частота обострений и смертность снизились, при этом наблюдалось улучшение контроля симптомов и функции легких.

Терапия 2-й степени может быть рекомендована для детей, имеющих 3 и более эпизодов БА в год, страдающих легкой персистирующей астмой, у которых симптомы отмечаются более 2 дней в неделю, но реже, чем раз в день, и более 2 ночей в месяц, имеются незначительные ограничения в обычной деятельности

Предпочтительная терапия: низкие дозы ИГКС (см. табл. 25).

Альтернативная терапия: АЛТР, особенно для пациентов с сопутствующим АР, хотя эти препараты являются менее эффективными по сравнению с ИГКС; еще одной альтернативой лечения у детей старше 12 лет могут быть низкие дозы теофиллина замедленного высвобождения.

Терапия 3-й степени может быть рекомендована для пациентов с БА средней тяжести и для БА, плохо контролируемой низкими дозами ИГКС.

Предпочтительная терапия: низкая доза ИГКС в комбинации с ДДБА; у детей в возрасте от 6 лет до 11 лет включительно предпочтительно использовать в терапии БА средние дозы ИГКС. Таким образом, согласно GINA (2014–2018), для детей 6–11 лет увеличение дозы ИГКС является более предпочтительным, чем комбинация ИГКС/ДДБА.

Альтернативная терапия: низкие дозы ИГКС/ДДБА (у детей 6–11 лет); средние или высокие дозы ИГКС или комбинация низких доз ИГКС с теофиллином замедленного высвобождения (у подростков начиная с 12 лет); добавление

АЛТР к низким дозам ИГКС. По сравнению с ИГКС/ДДБА перечисленные альтернативные варианты терапии менее эффективны. Обширные исследования, посвященные безопасности применения ДДБА, показали, что добавление ДДБА к ИГКС в ингаляторе снижает риск обострений, улучшает симптомы и функцию легких по сравнению с монотерапией ИГКС в аналогичной дозе [Peters S.P. et al., 2016; Stempel D.A. et al., 2016].

Начиная с 3-й ступени, для купирования симптомов помимо КДБА у подростков старше 11 полных лет может использоваться комбинация низких доз ИГКС/формотерола (будесонид/формотерол, Симбикорт) в качестве и препарата поддерживающей терапии, и препарата неотложной помощи благодаря необычно быстрому началу действия формотерола. Данная терапия получила название SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy). Она позволяет достичь лучшего контроля заболевания, снижения риска обострений БА, улучшения качества жизни и повышения приверженности к терапии у пациентов на фоне использования более низких среднесуточных доз ИГКС. Комбинированный препарат ИГКС/ДДБА в одном ингаляторе более удобен как для больного, так и для врача, ибо увеличивается доля больных, принимающих не только бронходилататоры, но и противовоспалительные средства, а за счет ДДБА больной быстрее ощущает улучшение дыхания [Авдеев С.Н. и др., 2016]. У подростков, начиная с 12-летнего возраста, режим единого ингалятора одобрен в РФ для фиксированной комбинации будесонид/формотерол (Симбикорт) в 2017 г.

В ретроспективном анализе исследований, выполненном Н. Bisgaard с колл. (2016), оценивалась эффективность применения SMART-терапии БА у подростков (12–17 лет). В анализ было включено 6 исследований: STEAM, STEP, STAY, SMILE, AHEAD, COMPASS. Пациенты рандомизировались в группу лечения будесонид/формотерол SMART или группу поддерживающей терапии фиксированными дозами

плюс дополнительная терапия для купирования симптомов. Количество и типы нежелательных явлений были схожи у взрослых и подростков. Среднее количество использования будесонид/формотерол в режиме SMART по требованию у подростков было меньше, чем у взрослых во всех исследованиях (0,43–0,85 против 0,91–1,15 ингаляций/день). Эффективность будесонид/формотерол в режиме SMART у подростков отражалась в меньшей суточной дозе ИГКС в сравнении с другими препаратами.

Рекомендованная доза для поддерживающей терапии препаратом будесонид/формотерол (Симбикорт) в форме ДПИ (турбухалер) 80/4,5 мкг или 160/4,5 мкг – 2 ингаляции в сутки; принимаются по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. При возникновении симптомов необходимо назначение одной дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще одна дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования одного приступа. Общая максимальная рекомендованная суточная доза для подростков 12 лет и старше – 8 ингаляций.

Терапия 4-й степени может быть рекомендована для больных тяжелой БА и астмой, плохо контролируемой низкими дозами ИГКС, когда симптомы регистрируются постоянно в течение дня и часто ночью, имеют место экстремальные ограничения в повседневной деятельности.

Предпочтительная терапия: либо низкие дозы ИГКС/формотерола в качестве и поддерживающей терапии, и препарата неотложной помощи (у подростков старше 12 лет), либо средние дозы ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии плюс КДБА по потребности. Для детей 6–11 лет необходимо направление на оценку состояния и консультацию к специалисту.

Альтернативная терапия: в качестве альтернативного подхода, согласно GINA (2014–2018), к получаемому лечению

у подростков ≥ 12 лет может быть добавлен тиотропия бромид. Еще одним вариантом лечения могут быть сочетание высоких доз ИГКС и АЛТР или высокие дозы ИГКС и теофиллин замедленного высвобождения (у пациентов старше 12 лет). Для подростков старше 11 лет возможно применение низких доз ИГКС в сочетании с формотеролом в качестве как базисной, так и симптоматической терапии.

Терапия 5-й степени может быть рекомендована больным БА, плохо контролируемой высокими дозами ИГКС или комбинированными препаратами.

Предпочтительно направление к врачу-специалисту для оценки причин недостаточного контроля БА. Пациентам с устойчивыми симптомами или обострениями, несмотря на правильную ингаляционную технику и хорошую приверженность к терапии 4-й степени, и у которых другие варианты препаратов-контроллеров были рассмотрены, следует обратиться к специалисту с опытом работы в ведении тяжелой БА.

Варианты лечения, которые, согласно GINA 2018 г., могут быть рассмотрены на 5-й степени терапии:

– добавить омализумаб (анти-IgE) для пациентов со среднетяжелой или тяжелой аллергической БА, не контролируемой с помощью лечения, соответствующего 4-й степени;

– пациентам в возрасте ≥ 12 лет с историей обострений, несмотря на получаемую терапию 4-й степени, добавить тиотропия бромид (длительно действующий антагонист мускариновых рецепторов);

– добавить меполизумаб (анти-ИЛ-5, в РФ зарегистрирован для пациентов с 18 лет) для пациентов в возрасте ≥ 12 лет с тяжелой формой эозинофильной астмы, которая не контролируется на 4-й степени терапии;

– для пациентов в возрасте ≥ 12 лет с тяжелой эозинофильной астмой дополнительным средством терапии является подкожное введение бенрализумаба (моноклональное анти-тело против рецептора интерлейкина-5 – ИЛ-5, в РФ не зарегистрирован).

Терапия меполизумабом, учитывающая эозинофилию индуцированной мокроты, – является направленной терапией, лечение больных с тяжелой БА может быть скорректировано на основе уровня эозинофилии в индуцированной мокроте; эозинофильный тип воспаления характеризуется уровнем эозинофилии в индуцированной мокроте > 3 %; при тяжелой астме, эта стратегия приводит к уменьшению обострений и/или к применению более низкой дозы ИГКС.

Выявление ремоделирования дыхательных путей привело к разработке нового метода терапии тяжелой БА, присутствующего в качестве дополнительного на 5-й ступени терапии в GINA у взрослых пациентов, – бронхиальной термопластики (в РФ зарегистрирована с 18 лет), при которой на стенки центральных дыхательных путей воздействуют радиоволнами через зонд, размещенный в бронхоскопе, что уменьшает гиперреактивность дыхательных путей по крайней мере на год. Долгосрочный эффект данной терапии неизвестен.

5.4. Лечение обострений бронхиальной астмы

5.4.1. Оценка состояния у детей с обострением бронхиальной астмы

Каждую экстренную консультацию больного с БА необходимо рассматривать как обострение, пока не будет доказано иное.

Оказание неотложной помощи ребенку с обострением БА начинается с оценки состояния, верификации тяжести обострения/приступа, определения эффективности базисной терапии и терапевтического ответа на стартовую неотложную помощь.

Выбор объема неотложной терапии, показаний к госпитализации, место лечения определяются тяжестью приступа/обострения БА (легкое, среднетяжелое, тяжелое и астматический статус, см. табл. 3), тяжестью течения болезни,

объемом получаемой базисной терапии, приверженностью к лечению и коморбидными состояниями.

Кроме признаков, представленных в табл. 3, для оценки тяжести приступа БА могут применяться различные педиатрические индексы и шкалы: PRAM – The Pediatric Respiratory Assessment Measure, PASS – The Pediatric Asthma Severity Score, RAD – The Respiratory rate, Accessory muscle use, and Decreased breath sounds score и PIS – The Pulmonary Index Score. Индекс PIS основан на оценке пяти клинических характеристик (табл. 29) и может применяться для начальной оценки тяжести состояния, ответа на терапию и определения выписки из отделений, оказывающих неотложную помощь.

Сумма баллов при оценке индекса PIS может колебаться от 0 до 15. Общая сумма баллов меньше 7 указывает на легкий приступ, результат от 7 до 11 указывает на приступ средней тяжести и результат 12 или более – указывает на тяжелый приступ. Вместе с тем у более старших детей индекс PIS может недооценивать степень болезни.

Кроме оценки тяжести симптомов обязательно следует:

- уточнить время начала и возможный триггерный фактор обострения;
- обратить внимание на наличие признаков анафилаксии в настоящий момент либо в анамнезе;
- оценить наличие факторов риска летального исхода, связанного с БА;
- выяснить все препараты, которые получает пациент (средства для лечения обострений БА, базисная терапия, любые изменения в лечении БА незадолго до настоящего обострения, приверженность к терапии, а также узнать, принимает ли больной какие-либо лекарственные средства по поводу сопутствующей патологии).

Индекс PIS (Pulmonary Index Score), применяемый для оценки тяжести приступа БА у детей [Hsu P., Lam L.T., Browne G., 2010]

Балл	Частота дыхания в минуту		Свистящее дыхание*	Соотношение вдох/выдох	Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Насыщение крови кислородом (SpO ₂ в %)
	Возраст до 6 лет	Возраст старше 6 лет				
0	≤ 30	≤ 20	Отсутствует	2:1	Отсутствует	99–100
1	31–45	21–35	В конце выдоха	1:1	+	96–98
2	46–60	36–50	В начале выдоха	1:2	++	93–95
3	> 60	> 50	На вдохе и на выдохе	1:3	+++	< 93

Примечание. * – Если нет хрипов вследствие вдоха минимального количества воздуха – оценка 3.

При возможности следует произвести объективные исследования:

– пульсоксиметрию (SpO₂ < 90 % является показанием для назначения интенсивной терапии; SpO₂ < 92 % показание для назначения кислородотерапии независимо от возраста; у детей младше 5-летнего возраста до начала терапии кислородом или бронхолитиком SpO₂ < 92 % сопряжена с высоким риском осложнений и госпитализации);

– пикфлоуметрию (определение ПСВ) у детей старше 5 лет.

Необходимо успокоить ребенка и придать ему возвышенное положение (с приподнятым головным концом), убедиться в том, что ребенок получает достаточное количество жидкости.

5.4.2. Показания для госпитализации

– Неэффективность лечения в течение 1–3 часов на догоспитальном этапе (клиническое состояние пациента и показатели ФВД через 1 ч после начала терапии, после 3 ингаляций бронхолитика, более значимы для решения вопроса о необходимости госпитализации по сравнению с исходным состоянием).

– Отсутствие улучшения после начала лечения системными ГКС в течение 4–6 часов.

– Тяжелое обострение БА, астматический статус (угнетенное сознание, заметное ослабление дыхательных шумов, ПСВ < 60 % после первого введения бронхолитика от должного или наилучшего индивидуального значения, SpO₂ ≤ 90 %).

– Дегидратация.

– Пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема.

– Тяжелое течение астмы, в том числе обострение на фоне базисной терапии ПГКС.

– Невозможность продолжения плановой терапии дома.

– Неконтролируемое течение БА.

– Наличие в анамнезе астматического статуса, госпитализаций в реанимационное отделение, интубации по поводу обострения БА.

– Более двух обращений за медицинской помощью в последние сутки или более трех в течение 48 часов.

– Плохие социально-бытовые условия.

– Наличие сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваний (сахарного диабета, эпилепсии и др.).

– Подростковая беременность.

– Тяжелые обострения в анамнезе.

– Более 8 ингаляций КДБА за последние 24 часа.

Пациента транспортируют в положении сидя в условиях проведения кислородотерапии.

5.4.3. Кислородотерапия

Дополнительная терапия увлажненным кислородом (1–4 л/мин через носовые канюли) должна быть назначена всем пациентам с обострением астмы, страдающим от гипоксемии, для поддержания SpO_2 на уровне 94–98 % под контролем показателей SpO_2 и PaO_2 . Отсутствие пульсоксиметрии не должно влиять на назначение кислорода. Отсутствие кислородотерапии не должно препятствовать проведению ингаляционного лечения при наличии показаний. Клиническими показаниями для назначения кислородотерапии являются цианоз, затруднение дыхания, которое мешает говорить, есть или сосать грудь.

5.4.4. Ингаляционные коротко действующие β_2 -агонисты

Ингаляционные коротко действующие β_2 -агонисты (КДБА, сальбутамол, фенотерол) являются наиболее эффективными препаратами в терапии обострения БА. Применение ингаляционных КДБА, чаще всего сальбутамола, в качестве препаратов скорой помощи первой линии рекомендуется детям всех возрастов. Действие данных препаратов начинается через 5–10 минут после ингаляции (в некоторых случаях раньше), максимум действия достигает через 30–40 минут, продолжительность действия составляет 4–6 часов.

Оптимальной техникой доставки ингаляционных препаратов при тяжелом обострении БА и у детей раннего возраста является использование небулайзеров с маской или мундштуком (в зависимости от возраста), при этом в качестве «рабочего газа» лучше применять кислород со средним потоком 6–8 л/мин, так как гипоксемия значительно увеличивает риск

сердечно-сосудистых осложнений при назначении КДБА. При менее тяжелых обострениях предпочтительно использование ДАИ со спейсером. При легком и среднетяжелом обострении БА эффективность терапии КДБА в виде ДАИ со спейсером аналогична таковой при использовании небулайзера.

При обострении БА экстренно начинают ингаляционную терапию с 1–3 доз КДБА (сальбутамола) в течение первого часа, после чего возможно назначение препарата каждые 4–6 часов (в зависимости от возраста). Об эффективности бронхолитической терапии будут свидетельствовать уменьшение одышки, улучшение проведения дыхания при аускультации легких, увеличение показателя ПСВ на 15 % и более через 20 минут. При неэффективности ингаляций КДБА последовательно проводится терапия другими препаратами для лечения обострения БА, описанная ниже, при недостаточном эффекте и ухудшении состояния пациента проводится госпитализация ребенка в стационар.

Ингаляционные КДБА обычно назначаются «по требованию», однако частое или длительное применение свидетельствует о необходимости пересмотреть базисную терапию. Регулярное назначение и применение данных средств без проведения базисной терапии БА может сопровождаться развитием тяжелых, в том числе жизнеугрожающих обострений заболевания. Полиморфизм β_2 -адренергических рецепторов может быть связан с неблагоприятными исходами, ассоциируемыми с регулярным применением КДБА и недостаточным терапевтическим ответом на терапию ими.

По сравнению с другими препаратами, облегчающими симптомы БА, КДБА оказывают быстрое и сильное воздействие на гладкую мускулатуру дыхательных путей, обладают наиболее благоприятным профилем безопасности. Возможными побочными эффектами являются самостоятельно купирующийся дозозависимый тремор, тахикардия, тахикардия

(редко), стимуляция ЦНС, гипокалиемия. Тахикардия, отмечаемая во время приступа БА, не является противопоказанием для назначения КДБА.

5.4.5. Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты (ипратропия бромид или комплексный препарат фенотерол/ипратропия бромид) блокируют действие ацетилхолина, высвобождаемого из моторных ветвей блуждающего нерва. Гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки бронхов являются ведущими механизмами бронхиальной обструкции у детей младшего возраста с астмой, что в клинической картине проявляется преобладанием влажных хрипов («влажная» астма), именно на эти механизмы преобладающее воздействие оказывают антихолинергические препараты, в то время как β_2 -агонисты и теофиллин обладают преимущественным действием на бронхоспазм. Данная гетерогенность действия разных бронхолитических препаратов связана с распределением адренергических рецепторов и М-холинорецепторов в респираторном тракте. В бронхах мелкого калибра, в которых доминирует бронхоспазм, преимущественно представлены β_2 -адренорецепторы, в средних и крупных бронхах с преобладающим развитием отека слизистой оболочки – холинорецепторы. Данными обстоятельствами объясняются эффективность и преимущества комбинированной (β_2 -агонист/М-холинолитик) бронхолитической терапии у детей [Овсянников Д.Ю., 2012].

Пик действия ипратропия бромида приходится на 30 минут после ингаляции, длительность действия 4–6 часов. Применение ипратропия бромида в лечении детей с острой астмой в отделении неотложной помощи в комбинации с β_2 -агонистами улучшает ФВД, уменьшает время выполнения и число небулайзерных ингаляций, сокращает частоту последующих обращений. В обзорном исследовании у детей до 2-летнего

возраста не был доказан достоверный эффект от аэрозоля антихолинергического препарата, но был эффект от использования комбинации ипратропиума бромидом и β_2 -агониста. В систематическом обзоре 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших детей с БА в возрасте 18 месяцев – 17 лет, было показано, что при тяжелых приступах БА применение нескольких ингаляций ипратропия бромидом в сочетании с β_2 -агонистом (например, фенотеролом) улучшает показатель ОФВ1 и снижает частоту госпитализаций в большей степени, чем монотерапия КДБА, а у детей с легкими и среднетяжелыми приступами данная терапия также улучшала показатели респираторной функции. В связи с этим ингаляция ипратропия бромидом рекомендуется у детей с обострением астмы, в особенности при симптомах, рефрактерных к начальным дозам ингаляционных КДБА [Колхир П.В., 2010; Callahan S., Canny G., Levison H., 1995; Plotnick L. H. et al., 2001]. Для достижения бронхолитического действия при использовании фиксированной комбинации фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал) требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов. В то же время бронхолитический эффект при применении Беродуала выше, чем у исходных препаратов, развивается быстро (через 3–5 мин) и характеризуется продолжительностью до 8 часов. Использование данного препарата позволяет снизить дозы сопутствующих препаратов неотложной терапии астмы (КДБА, эуфиллин).

Рекомендуется добавить терапию ипратропия бромидом ингаляционно к терапии КДБА пациентам с умеренным, тяжелым или угрожающим жизни обострением астмы либо пациентам со слабой реакцией на терапию β_2 -агонистами.

В табл. 30 представлены сведения о дозах ингаляционных бронхолитиков у детей для лечения обострений БА.

Ингаляционные бронхолитики для лечения обострений бронхиальной астмы у детей

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
Коротко действующие β_2 -агонисты	Сальбутамол (Вентолин небулы)	Раствор для ингаляций 2,5 мг/2,5 мл	<p>Детям до 5 лет – 0,1 мг/кг (0,1 мл/кг) на ингаляцию</p> <p>Детям старше 5 лет 2,5 мг (2,5 мл – 1 небула) на ингаляцию</p> <p>В первый час лечения до 3 ингаляций, затем каждые 6 часов</p>
	Сальбутамол (Вентолин)	ДАИ 100 мкг/доза	<p>В первый час лечения до 3 ингаляций, затем каждые 6 часов по 1–2 ингаляции</p> <p>Детям до 6 лет – максимум 4 ингаляции/день</p> <p>Детям от 6 до 12 лет – 4–6 ингаляций/день</p> <p>Подросткам старше 12 лет – 4–8 ингаляций/день</p>
	Фенотерола гидробромид (Беротек)	Раствор для ингаляций, 1 мг/мл, 1 капля = 50 мкг фенотерола гидробромида	<p>Детям до 6 лет (с массой тела менее 22 кг): 50 мкг/кг на прием (1 капля/кг), но не более 0,5 мл (10 капель) на одну дозу до 3 раз в день</p> <p>Детям от 6 до 12 лет (с массой тела 22–36 кг): 0,25–0,5 мл (5–10 капель) до 4 раз в день, в тяжелых случаях – 1 мл (20 капель) – 1,5 мл (30 капель) до 4 раз в день</p> <p>Подросткам старше 12 лет и взрослым: 0,5 мл (10 капель) до 4 раз в день, в тяжелых случаях – 1 мл (20 капель) – 2 мл (40 капель) до 4 раз в день</p>

Группа препаратов	Препарат (торговое название)	Форма выпуска	Дозы и схема приема
М-холиноли- тики	Ипратропия бромид (Атровент)	Раствор для инга- ляций, 250 мкг/1 мл, 1 капля = 0,0125 мг ипратропия бро- мида	Детям до 6 лет: по 0,4–1,0 мл (8–20 капель) 3–4 раза в день Детям от 6 до 12 лет: по 1,0 мл (20 капель) 3–4 раза в день Подросткам старше 12 лет и взрослым: по 2,0 мл (40 капель) 3–4 раза в день
β_2 -агонист + М-холиноли- тик	Ипратропия бромид + фенотерола гидробромид (Беродуал)	ДАИ, 20 мкг/доза Раствор для инга- ляций, в 1 мл (20 капель) – феноте- рола гидробро- мида 500 мкг, ипратропия бро- мида 250 мкг	По 1–2 дозе каждые 6–8 часов через спейсер Детям до 6 лет (с массой тела менее 22 кг): 1 капля/кг на ингаляцию, но не более 0,5 мл (10 ка- пель) на ингаляцию до 3 раза в день, максимальная суточная доза – 1,5 мл Детям в возрасте 6–12 лет: 0,5–1,0 мл (10–20 капель) 3–4 раз в день Подросткам старше 12 лет и взрослым: 1,0–2,0 мл (20–40 капель) 3–4 раз в день
	Ипратропия бромид + фенотерола гидробромид (Беродуал Н)	ДАИ, фенотерола гид- робромида 50 мкг, ипратропия бро- мида 21 мкг/доза	Детям старше 6 лет: по 1–2 дозе каждые 6–8 часов через спейсер

5.4.6. Ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) через небулайзер

Для купирования среднетяжелых и тяжелых приступов БА при неэффективности бронходилататоров у детей старше 6 месяцев используют ингаляционный будесонид через небулайзер в средних и высоких дозах (> 500–1000 мкг). Использование суспензии будесонида (Пульмикорт) для купирования обострений БА связано с такими «острыми» эффектами данного препарата при доставке в дыхательные пути с помощью небулайзера, как сосудосуживающий эффект и снижение бронхиального кровотока; уменьшение экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях; снижение миграции воспалительных клеток и высвобождения медиаторов воспаления; восстановление чувствительности β 2-адренорецепторов к симпатомиметикам; снижение экспрессии молекул клеточной адгезии (intercellular adhesion molecule) ICAM1 (является рецептором для риновируса) [Авдеев С.Н., 2004]. Суспензию будесонида (Пульмикорт) при обострении БА применяют через небулайзер в дозе 0,25–0,5 (до 1,0) мг дважды в день с физиологическим раствором в соотношении 1:1 или 1:2.

5.4.7. Системные глюкокортикостероиды

ГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами. Астма – воспалительное заболевание, бронхолитики устраняют только симптомы, но не лежащий в их основе патологический процесс. Этим продиктована необходимость использования ГКС в терапии обострений БА. Краткосрочное лечение (обычно 5–7 дней) играет важную роль в ранние сроки терапии тяжелых обострений БА, причем эффект системных ГКС проявляется через 6–24 часа после применения, поэтому рекомендуется как можно более раннее применение ГКС (на уровне первичной помощи, в машине

скорой помощи, в приемном отделении), позволяющее снизить риск госпитализации. Внутривенный и пероральный пути введения ГКС одинаково эффективны при обострении БА, однако часто предпочтение отдается парентеральному введению ГКС, особенно у больных, неспособных принимать препараты per os (выраженная одышка, рвота).

Назначение системных ГКС при обострении любой степени тяжести, кроме самой легкой, целесообразно при отсутствии других возможностей купирования состояния. Системные ГКС наиболее эффективны, если их применение начать на ранней стадии обострения. Продолжительность применения системных ГКС менее 7 дней минимизирует вероятность развития нежелательных явлений, детям младше 5 лет рекомендуется 3–5 дней терапии. Препарат в случае проведения короткого курса отменяют одномоментно, так как постепенное снижение дозы неоправданно.

Возможные показания для назначения системных ГКС при обострении БА:

- недостаточный эффект начальной ингаляционной терапии;
- тяжелые приступы БА (ПСВ ≤ 60 %) и астматический статус (сонливость, спутанность сознания или «немое легкое»);
- необходимость использования системных ГКС для купирования предыдущих приступов;
- обострение у детей с гормонозависимой астмой, получающих ПГКС;
- отказ родителей ребенка с обострением БА от госпитализации.

Используют преднизолон, метилпреднизолон (перорально), преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон (парентерально).

Рекомендованная доза преднизолона перорально составляет:

- детям до 2 лет – 1–2 мг/кг/сут (до 20 мг);

- детям в возрасте от 2 до 5 лет – до 30 мг;
- детям в возрасте 6–11 лет – до 40 мг;
- подросткам старше 12 лет – максимальная доза 50 мг.

Доза преднизолона при внутривенном использовании составляет 30–120 мг (до 5 мг/кг) в 1–3 приема; внутримышечно или внутривенно преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг, метилпреднизолон в дозе 5 мг/кг каждые 4–6 часов; гидрокортизон внутривенно 4 мг/кг каждые 4–6 часов.

Предпочтительно назначение преднизолона или метилпреднизолона, обладающих минимальным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и нерезко выраженным побочным действием на поперечнополосатую мускулатуру.

К побочным эффектам системных ГКС относятся гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипергликемия, артериальная гипертензия, отеки, психоз, стероидная миопатия. Для сведения этих эффектов к минимуму необходимо как можно раньше начать снижение дозы ГКС, однако не раньше разрешения клинических симптомов (возвращение показателей ПСВ или ОФВ1 на уровень 75 % от должных значений).

Противопоказания для назначения системных ГКС:

- абсолютные – ветряная оспа или активная инфекция, вызванная вирусом герпеса человека;
- относительные – контакт ребенка, не имеющего иммунитета, с больным ветряной оспой. Сопутствующая бактериальная инфекция, например, средний отит, синусит или пневмония, не являются противопоказаниями для применения стероидов [Селбст С.М., Кронэн К., 2006].

5.4.8. Сульфат магния

Сульфат магния, являясь антагонистом кальция, вызывает расширение бронхов путем воздействия на гладкую мускулатуру бронхов. Сульфат магния – более безопасное средство при лечении тяжелых обострений БА, чем теофиллин.

Сульфат магния можно использовать у детей, которые не отвечают на терапию, описанную выше. Вводят 50 % раствор сульфата магния болюсно в разовой дозе 0,1 мл/кг (40–50 мг/кг, максимум 2 г) внутривенно в течение 20–60 минут. Побочные эффекты терапии сульфатом магния включают угнетение дыхательного центра, покраснение лица, потливость, седативный эффект, артериальную гипотензию [Оказание стационарной помощи детям, 2013; Интенсивная терапия в пульмонологии, 2014]. Роль сульфата магния для детей в возрасте 5 лет и младше окончательно не установлена. Небулизированный изотонический раствор сульфата магния может рассматриваться как дополнение к стандартной терапии небулизированным сальбутамолом и ипратропием в 1-й час лечения у детей старше 2 лет [GINA, 2018].

5.4.9. Теофиллин короткого действия

Теофиллин, относящийся к метилксантинам, ингибирует фосфодиэстеразу, вследствие чего цАМФ накапливается в гладкомышечных клетках бронхов и происходит их расслабление. Кроме того, теофиллин усиливает диурез, оказывает стимулирующее действие на дыхательный центр, сердце, дыхательные мышцы и диафрагму, понижает давление в малом круге кровообращения. Эуфиллин содержит комбинацию теофиллина и этилендиамина, лучше растворим в воде и применяется для парентерального введения, теофиллин – для энтерального.

Теофиллин короткого действия не рекомендуется применять для купирования симптомов астмы на догоспитальном этапе в связи с неудовлетворительным профилем безопасности. Кроме высокого риска развития собственных нежелательных явлений (тахикардия, нарушения ритма сердца, возбуждение, дисфункция желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальный рефлюкс вследствие расслабления сфинктеров,

судороги) теофиллин повышает вероятность развития побочных эффектов ГКС, минералокортикоидов, средств для наркоза, ксантинов и средств, возбуждающих ЦНС, а также β -адреномиметиков; антигистаминные препараты, β -адреноблокаторы, мексилетин, эритромицин усиливают действие теофиллина. Внутривенное введение теофиллина, ранее являвшееся основной терапией обострения астмы, в настоящее время практически полностью вытеснено ингаляционной терапией КДБА.

Теофиллин короткого действия может использоваться у детей с тяжелым обострением БА, состояние которых не улучшается после ингаляционной терапии КДБА, ипратропия бромидом, будесонидом, терапии системными ГКС, проводимой в течение 4 часов. Эуфиллин вводится внутривенно в начальной нагрузочной дозе 4,5–5 мг/кг медленно в течение минимум 20 минут (желательно в течение 1 часа), затем с помощью непрерывной инфузии в дозе 0,6–0,8 мг/кг/час или дробно в соответствующей поддерживающей дозе каждые 4–6 часов внутривенно капельно медленно (неправильно вводить эуфиллин внутривенно с кратностью каждые 8 часов).

Нельзя вводить теофиллин внутривенно больным, принимающим препараты теофиллина замедленного высвобождения внутрь.

По сравнению с другими бронходилататорами теофиллин обладает самым слабым бронхорасширяющим действием, поздним его началом, а терапевтическая доза почти равна токсической (10–15 мг/л). При назначении теофиллина рекомендован контроль уровня теофиллина в сыворотке крови в первые 6 часов от начала проведения терапии с титрованием дозы с целью достижения терапевтической концентрации. Отмену эуфиллина следует проводить постепенно из-за риска возобновления симптомов при быстрой отмене препарата [Гусель В.А., Маркова И.В., 1989].

При появлении рвоты, тахикардии более 180 ударов в минуту, возникновении головной боли или судорог необходимо немедленно прекратить введение препарата.

5.4.10. Неинвазивная вентиляция легких

Возможность успешного применения неинвазивной вентиляции легких у детей с обострением БА была продемонстрирована в нескольких исследованиях [Basnet S. et al., 2012]. Наилучшие кандидаты для данного вида респираторной поддержки – пациенты с обострением БА, имеющие тяжелую одышку, гиперкапнию, клинические признаки повышенной работы дыхательной мускулатуры, однако без признаков утомления, без нарушения уровня сознания [Ненашева Н.М., 2018].

5.4.11. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

Проведение ИВЛ требуется больным с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными. Показания к ИВЛ при обострении БА следующие [Балаболкин И.И., 2003; Ненашева Н.М., 2018]:

- остановка дыхания;
- сонливость, нарушение сознания (сопор, кома);
- нестабильная гемодинамика (артериальная гипотензия, брадикардия или тахикардия);
- клинические признаки чрезмерной работы дыхания и утомления дыхательной мускулатуры, тахипноэ, общее утомление, «истощение» больного;
- рефрактерная гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст. при фракции кислорода во вдыхаемом воздухе > 60 %).

5.4.12. Ошибки терапии обострения бронхиальной астмы

Не рекомендуются при обострении БА [Петровская М.И., Бакрадзе М.Д., 2014; Овсянников Д.Ю., Духанин А.С., 2016; Ненашева Н.М., 2018]:

– пероральные КДБА (вследствие малой эффективности и риска развития побочных эффектов; данная терапия может использоваться только при нетяжелом обострении БА, лечении в домашних условиях при недоступности ингаляционных КДБА);

– дротаверин (Но-шпа), папаверин, Бронхолитин;

– седативные препараты (строго противопоказаны!);

– муколитики (усиливают кашель; N-ацетилцистеин и производные карбоцистеина могут усилить бронхиальную обструкцию; N-ацетилцистеин вызывает симптом «заболачивания» дыхательных путей);

– антигистаминные препараты, особенно первого поколения (антигистаминные препараты первого поколения «сушат» слизистую оболочку дыхательных путей за счет побочного эффекта – атропиноподобного действия, у детей первого полугодия жизни опасны из-за возможности развития апноэ);

– фитопрепараты, горчичники, банки, все виды физиотерапии;

– пролонгированные бронхолитики (теофиллины и β_2 -агонисты);

– антибиотики (назначение возможно только пациентам с сопутствующей бактериальной инфекцией, например, пневмонией, риносинуситом, респираторными микоплазмозом, хламидофилезом);

– адреналин (может использоваться для терапии анафилактического шока или ангионевротического отека, но не для купирования обострения БА при наличии других препаратов);

– использование в небулайзерах не предназначенных для этого препаратов (антигистаминные препараты, эуфиллин, преднизолон, гидрокортизон для парентерального введения);

- паровые и щелочные ингаляции;
- бронхоальвеолярный лаваж;
- плазмаферез.

5.5. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)

Аллерген-специфическая иммунотерапия (синоним: алерговакцинация) – основной метод патогенетического лечения, направленный на IgE-опосредованный механизм аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента [Аллергология, 2014].

Эффективность АСИТ при атопической БА выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов после экспозиции аллергена. После проведения АСИТ отмечается уменьшение продолжительности обострения астмы, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. АСИТ – единственный метод терапии, обладающий длительным профилактическим эффектом после завершения курса, позволяющий предупредить трансформацию АР в БА, остановив, таким образом, атопический марш, а также предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента (сенсibilизация).

Под действием АСИТ происходит изменение соотношения Т-хелперов в сторону Th1 и угнетение Th2, подавление продукции ИЛ-4 и IgE, увеличение продукции противовоспалительного ИЛ-10, ответственного за индукцию иммунологической толерантности (см. рис. 2). АСИТ действует как на

раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышенной чувствительностью к медиаторам аллергии. Происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления.

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами-иммунологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара, в которых имеются необходимые средства не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают (анафилактического шока). Врач-педиатр должен направить пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подозрением на такой диагноз к врачу аллергологу-иммунологу для решения вопроса о проведении АСИТ [Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А., 2007].

АСИТ у детей более эффективна, чем у взрослых. Врач должен объяснить родителям и ребенку характер течения заболевания, высокую эффективность АСИТ, ее безопасность и необходимость раннего начала. У детей АСИТ рекомендуется начинать как можно раньше с тем, чтобы быстрее начать процесс лечения, единственно позволяющий изменить естественное течение АР и БА. АСИТ может быть альтернативой длительной поддерживающей терапии ИГКС у пациентов с легкой персистирующей атопической БА, особенно при сочетании с АР.

5.5.1. Показания к проведению АСИТ

АСИТ при БА и ингаляционной аллергии назначают при выполнении следующих условий:

– доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше);

– убедительно доказанная причинно-следственная связь контакта выявленного при аллергологическом обследовании аллергена с развитием клинических симптомов;

– до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;

– должны быть учтены и, при необходимости, купированы симптомы интеркуррентных болезней.

АСИТ показана при БА:

– детям старше 5 лет с контролируемым течением атопической БА, легкой и среднетяжелой степени тяжести, находящихся на 1–3 ступенях терапии (по GINA), при показателях ОФВ1 более 80 % от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии;

– пациентам, у которых симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергена и фармакотерапии;

– больным, имеющим кроме бронхиальных также риноконъюнктивальные симптомы (АР, аллергический конъюнктивит);

– пациентам, отказывающимся от длительного приема фармакологических препаратов;

– пациентам, у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты.

5.5.2. Противопоказания для проведения АСИТ

– Тяжелые иммунопатологические заболевания, например, аутоиммунные, и иммунодефициты.

– Онкологические заболевания.

– Тяжелые психические расстройства.

– Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения.

– Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина.

– Наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ).

– Беременность.

АСИТ не рекомендуется при тяжелой астме в связи с возможным риском серьезных побочных реакций.

Эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) подразделяют клинические противопоказания для АСИТ при респираторной аллергии на абсолютные и относительные (табл. 31). Окончательное решение о назначении АСИТ должно быть основано на индивидуальной оценке любого медицинского состояния и риска/пользы для каждого пациента

Таблица 31

Клинические противопоказания для АСИТ при респираторной аллергии [Pitsios C. et al., 2015]

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Детский возраст до 2 лет Беременность (противопоказано начинать АСИТ) Плохо контролируемая/неконтролируемая БА Аутоиммунные заболевания в активной форме	Детский возраст (2–5 лет) Частично контролируемая БА Аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии Терапия β -блокаторами
СПИД Злокачественные новообразования	Сердечно-сосудистые заболевания ВИЧ-инфекция

Примечания: СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Дополнительные противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ включают в себя повреждения слизистой оболочки ротовой полости.

5.5.3. Выбор лечебного аллергена и метода проведения АСИТ

Установление клинически значимого аллергена из числа многих среди тех, к которым у пациента с БА выявлена повышенная чувствительность, проводит врач аллерголог-иммунолог, анализируя данные аллергологического анамнеза и результаты обследования. Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых) и которые, несомненно, провоцируют симптомы аллергического заболевания у данного пациента. В отношении перечисленных аллергенов доказана высокая клиническая эффективность АСИТ.

Протоколы АСИТ различаются в зависимости от метода (инъекционный, сублингвальный) и препарата. Длительность терапии составляет, как правило, 3–5 лет. Эффективность АСИТ тем выше, чем более узкий спектр сенсibilизации имеет место у пациента.

5.6. Лечение особых контингентов пациентов и персонафицированная терапия бронхиальной астмы

5.6.1. Пыльцевая бронхиальная астма

Для пациентов с астмой, симптомы которой проявляются преимущественно в определенный сезон (пыльцевая сенсibilизация), рекомендовано назначение базисной терапии ИГКС с момента появления симптомов и в течение всего периода цветения причинно-значимых растений, а также дополнительно еще в течение 4 недель после окончания сезона цветения. Пыльцевая БА – основное показание для АСИТ.

5.6.2. Бронхиальная астма у больных с ринитом, синуситом и полипозом носа

Заболевания верхних дыхательных путей играют важную роль в патогенезе БА. Они могут ухудшать течение БА [Красильникова С.В., 2018]. У некоторых пациентов лечение интраназальными ГКС может улучшить контроль БА.

5.6.3. Пищевая аллергия, анафилаксия и бронхиальная астма

Пищевая аллергия редко провоцирует симптомы БА. Подтвержденная пищевая аллергия как триггер БА является фактором летального исхода, связанного с БА, из-за внезапности начала приступов и относительной резистентности к лечению β 2-агонистами. Пациенты и/или их родители должны быть обучены правилам избегания провоцирующих пищевых аллергенов (наиболее опасные – орехи, рыба, морепродукты), в том числе скрытых, неотложной помощи, включая использование инъекционного адреналина. Скорость оказания помощи при анафилаксии является критическим фактором. Препарат выбора – раствор адреналина гидрохлорида 0,1 %, все остальные лекарственные средства и лечебные мероприятия (кислородотерапия, инфузионная терапия, системные ГКС и антигистаминные препараты) рассматриваются как вспомогательная терапия. Необходимо максимально быстро ввести внутримышечно в середину переднелатеральной поверхности бедра адреналина гидрохлорид в дозе 0,01 мг/кг в концентрации 1 мг/мл (разведение 1:1000), максимальная доза 0,5 мг для взрослых и 0,3 мг для детей. При необходимости введение адреналина гидрохлорида можно повторить через 5–15 минут. Большинство пациентов отвечают на первую или вторую дозу адреналина [Баранов А.А. и др., 2015].

5.6.4. Вирус-индуцированная (инфекционно-зависимая) астма

Лечение вирус-индуцированной БА проводится по общим принципам, существенную роль в лечении вирус-индуцированной астмы играют АЛТР. Осельтамивир продемонстрировал свою эффективность при лечении гриппа у детей с БА. В исследовании с участием детей в возрасте 6–12 лет, страдающих БА, 53,6 % пациентов имели гриппозную инфекцию, подтвержденную серологическим и/или культуральным методом. Медиана продолжительности заболевания в группе пациентов, получавших осельтамивир, значительно не снижалась, но к последнему 6-му дню терапии осельтамивиром ОФВ1 повышался на 10,8 % по сравнению с 4,7 % у пациентов, получавших плацебо. У ряда пациентов с БА, инфицированных *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila pneumoniae*, включение макролидов в комплексную терапию БА способствовало улучшению результатов достижения контроля заболевания, в том числе в связи с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами данных антибактериальных препаратов.

5.6.5. Астма, индуцированная физической нагрузкой

Пациентов с астмой необходимо поощрять к регулярной физической активности, которая в целом благоприятно влияет на здоровье, не рекомендуется ее избегать. ИГКС при длительном применении, КДБА, ДДБА, АЛТР эффективны в профилактике БА, индуцированной физической нагрузкой. Обычная доза КДБА – две ингаляции сальбутамола за 15–45 минут до физической нагрузки, которые защищают от симптомов БА примерно на 2 часа. Снизить тяжесть симптомов может помочь дыхание через нос при физической нагрузке. Про-

грамма физической реабилитации, включающая дозированные тренировки с постепенным повышением длительности и интенсивности нагрузки на тредмиле и велоэргометре с комплексом гимнастики и элементами дыхательных техник, показала значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам и повышение общей физической работоспособности у подростков с БА. Данная программа может быть рекомендована для работы с больными, имеющими постнагрузочный бронхоспазм.

5.6.6. Бронхиальная астма у больных ожирением

При ожирении БА труднее контролировать. У пациентов с БА на фоне ожирения в план лечения следует включать мероприятия по снижению массы тела – контроль БА может быть улучшен при снижении массы тела даже на 5–10 %. Снижение веса у больных БА приводит к улучшению легочной функции, повышению показателя ОФВ1, снижению частоты обострений, потребности в приеме ПГКС и улучшению качества жизни. Рекомендуемые в общей группе пациентов с БА дозы ИГКС могут быть недостаточны при сочетании БА с ожирением, поэтому при данном фенотипе астмы обосновано включение в терапию АЛТР, длительно действующего антихолинергического препарата (тиотропия бромид), оказывающих влияние на нейтрофильный тип воспаления, который имеет место при астме, коморбидной с ожирением.

5.6.7. Бронхиальная астма у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Несмотря на то, что у пациентов с БА ГЭРБ встречается чаще, чем в общей популяции, добавление к противоастматической терапии препаратов для лечения ГЭРБ практически не влияет на течение БА.

5.6.8. Аспириновая бронхиальная астма

Больным с аспириновой БА категорически запрещается принимать аспирин и другие НПВС. Необходимо подобрать для пациента альтернативные, наиболее безопасные болеутоляющие/противовоспалительные средства, возможно, с помощью провокационных тестов с выбранным препаратом. Наиболее безопасным НПВС для аспирин-чувствительных пациентов является ацетаминофен (парацетамол), или ингибиторы циклооксигеназы-2, например, нимесулид, при условии врачебного наблюдения в течение часа после первичного приема препарата (проведения провокационного теста). Терапевтическая тактика при аспириновой БА такая же, как и при других формах астмы. В тяжелых случаях при наличии назальных полипов рекомендуется полипэктомия.

5.6.9. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

В качестве противовоспалительной терапии для профилактики развития бронхоэктазов и фиброза легких используются системные ГКС, а для уменьшения грибковой нагрузки в дыхательных путях – антимикотические препараты (азолы). Назначают преднизолон в высоких дозах на длительный период времени по схеме: 2 мг/кг в течение 2 недель (максимум 60 мг), затем 1 мг/кг в течение 2 недель, затем 1 мг/кг через день в течение 2 недель, с последующей постепенной отменой препарата и переводом пациентов на ИГКС для контроля БА. Преднизолон не может быть отменен у пациентов в Vb и VI стадиях (см. табл. 18). Альтернативой назначению перорального преднизолона является пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг/м² на три последовательные дня каждые 4 недели. Пульс-терапия позволяет повысить эффективность терапии и уменьшить побочные эффекты.

При АБЛА, осложняющем БА, в комбинации с системными ГКС используется итраконазол, длительность лечения 1–4 месяца. Итраконазол ингибирует фермент СУРЗА цитохрома р450, что может приводить к синдрому Кушинга и ятрогенному подавлению коры надпочечников у пациентов, принимающих ингаляционный будесонид, флутиказон и пероральный метилпреднизолон (но не преднизолон). Также может использоваться амфотерицин. Применение антифунгальных препаратов в I или III стадии АБЛА не рекомендуется, так как гибель грибов на данных стадиях заболевания способствует выбросу антигенов и активизации процесса. Поэтому проводить лечение антифунгальными препаратами рекомендуется только в стадии ремиссии.

Сообщается об использовании моноклональных антител против IgE омализумаба в лечении АБЛА. Перспективными для лечения АБЛА могут быть моноклональные антитела против ИЛ–4 (их введение оказалось наиболее эффективным), против ИЛ–5. Для профилактики АБЛА необходимо проводить мероприятия, направленные на устранение условий, благоприятных для роста и размножения грибов.

5.6.10. Хирургические вмешательства у больных бронхиальной астмой

Хирургические операции у больных БА сопровождаются высоким риском осложнений, особенно при использовании наркоза с эндотрахеальной интубацией [Von Ungern-Sternberg В. S., 2014]. Перед операцией необходимо оценить состояние больного, исследовать ФВД. При снижении ОФВ1 менее 80 % показан короткий курс ПКГС для уменьшения бронхиальной обструкции. Дозу ПКГС следует быстро снизить в течение 24 часов после операции, так как более длительная терапия ими может ухудшить заживление ран. Необходимо проведение терапии, направленной на контроль забо-

левания, в течение всего периоперационного периода. Пациенты, длительно получавшие высокие дозы ИГКС или ПГКС в течение более 2 недель за последние 6 месяцев, во время операции должны получать гидрокортизон для снижения риска развития острой надпочечниковой недостаточности.

5.6.11. Бронхиальная астма у детей с бронхолегочной дисплазией

Наличие БЛД у ребенка увеличивает риск развития БА, являющейся по отношению к БЛД коморбидным заболеванием с отдельным фенотипом. Оказание медицинской помощи детям, страдающим БА и БЛД, предусматривает учет и оценку эпидемиологии, предикторов развития, клинико-функциональных особенностей с реализацией разработанного нами этапного клинико-anamnestического, аллергологического обследования и выработкой программы индивидуализированного ведения пациентов (табл. 32).

Таблица 32

Этапная программа обследования и ведения детей с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией [Кравчук Д.А., 2018]

	Признак	БЛД	БЛД+БА
Анамнез	Масса тела при рождении	< 2500 грамм	Чаще низкая масса тела (1500–2499 грамм)
	Гестационный возраст	Любой	Чаще 34–36 недель (поздние недоношенные)
	Кислородозависимость в 36 недель постконцептуального возраста	Любая степень тяжести БЛД	FiO ₂ > 30 %, СРАР, ИВЛ (тяжелая БЛД)
	Отягощенный семейный анамнез по БА	Как в популяции	Часто

	Признак	БЛД	БЛД+БА
Клиническая картина (эпизоды бронхиальной обструкции)	Возраст	0–3 года	Чаще на 2–3 году жизни и старше
	Возобновление эпизодов БОС после «светлого промежутка» на 2–3 году жизни	Не характерно	Характерно
	Триггеры	ОРВИ	ОРВИ, аллергены, физическая нагрузка
	Лихорадка	Субфебрильная/ фебрильная	Отсутствует/ субфебрильная
	Эффект элиминации аллергена, ирританта	Не характерен	Характерен
	Сезонность	Осень-зима-весна	Зависит от триггера: – ОРВИ: осень-зима-весна; – пыльцевые аллергены: весна-лето; – бытовые аллергены: круглогодично; – грибковые аллергены: осень
	Сопутствующие аллергические заболевания (АД, АР)	Не часто	Часто
Лабораторные исследования	Эозинофилия крови (> 5 %)	Возможна	Часто
	Повышение уровня общего IgE	Возможно	Часто
	Специфические IgE-антитела к ингаляционным, реже к пищевым, аллергенам, класс	0–1	≥ 2

	Признак	БЛД	БЛД+БА
Лекарственная терапия	Ингаляционные бронхолитики	При бронхиальной обструкции	При бронхиальной обструкции
	ИГКС	Базисная терапия в средних дозах при тяжелой БЛД с симптомами бронхиальной обструкции	Низкие и средние дозы в зависимости от степени тяжести и контроля бронхиальной астмы
	АЛТР	Не применяются	При наличии сопутствующего АР/ адъювантная терапия к ИГКС
	ИГКС+ДДБА	Не показана	Дети старше 6 лет при неэффективности средних доз ИГКС
	Омализумаб	Не показан	Показан при тяжелой неконтролируемой БА

Примечания: АЛТР – антилейкотриеновые препараты; АР – аллергический ринит; АД – атопический дерматит; БА – бронхиальная астма; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; СРАР (continuous positive airways pressure) – создание постоянного положительного давления в дыхательных путях; FiO_2 – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

5.6.12. Персонализированная терапия бронхиальной астмы

Определенное влияние в характере ответа на терапию оказывает фенотип БА, подразумевающий вовлеченность определенных биомаркеров в патогенез воспалительного процесса в бронхах [Курбачева О.М., Павлова К.С., 2013]. Изучение генетических, молекулярно-биохимических и иммунологических механизмов патогенеза БА привели к постепенному смещению фокуса терапии БА с единого подхода для всех пациентов на персонализированную фармакотерапию, включая

терапию генно-инженерными биологическими препаратами (табл. 33).

Таблица 33

**Характеристика основных фенотипов и эндотипов
бронхиальной астмы и ответа на терапию
[по Lötval J. et al., 2011; Wenzel S.E., 2012;
Desai M., Oppenheimer J., 2016]**

Фенотип/ эндотип	Клиническая характеристика	Биомаркеры	Ответ на терапию
БА раннего начала, аллергическая	Атопия, сопутствующие аллергические заболевания	Эозинофилия крови, общий и специфические IgE, Th2-цитокины, утолщение слизистой оболочки бронхов	Эффективны ИГКС, Th2-таргетная терапия
БА позднего начала	Тяжелое течение, синуситы	Эозинофилия крови, ИЛ-5	Эффективны антитела к ИЛ-5, АЛТР; часто зависимость от ПГКС (ПГКС неэффективны)
БА физического усилия	Легкое течение, связь с физической нагрузкой	Активация тучных клеток, Th2-цитокины, цистеиниллейкотриены	Эффективны АЛТР, β_2 -агонисты, антитела к ИЛ-9
БА на фоне ожирения	Женский пол, выраженные респираторные симптомы	Минимум Th2-цитокинов, оксидативный стресс	Снижение массы тела, антиоксиданты, гормональная терапия; ИГКС мало эффективны
Нейтрофильная БА	Тяжелое течение, низкий ОФВ1	Нейтрофилия мокроты, Th17-путь, ИЛ-8	Возможная эффективность антибиотиков (макролиды)
Аспирин-зависимая БА	Тяжелое течение, сопутствующие синуситы и полипоз носа, переносимость НПВС	Высокий уровень лейкотриенов, лейкотриен-С4-синтазы	АЛТР

Фенотип/ эндотип	Клиническая характеристика	Биомаркеры	Ответ на терапию
Аллергический бронхолегоч- ный аспергил- лез	Тяжелое и дли- тельное течение, гиперпродукция слизи, фиброз легких, централь- ные бронхоэк- тазы	Th2-цитокины, эозинофилия крови, общий IgE, специ- фические IgE, IgG	Эффективность ГКС, антимико- тических препа- ратов, некоторая эффективность анти-IgE препа- ратов, анти-ИЛ-4, анти-ИЛ-5

Примечания: АЛТР – антилейкотриеновые препараты; ГКС – глюкокорти-
костероиды; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ИЛ – интер-
лейкин; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; Th – Т-хелпер

Проведение персонифицированной терапии БА может потребовать предварительного определения биомаркеров заболевания как предикторов эффективности выбранного пути фармакотерапии [Зырянов С.К., Бутранова О.И., 2018].

ГЛАВА 6

ПРОГНОЗ, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

6.1. Прогноз

Согласно Международному консенсусу по педиатрической астме ICON (2012), можно рассчитать индекс риска БА (Asthma Predictive Index). Вероятность БА в школьном возрасте у ребенка, перенесшего 4 обструктивных эпизода и более, составляет около 80 %, если он имеет хотя бы один из больших признаков: наличие БА у родителей, диагностированный у ребенка врачом АД, сенсибилизацию к аэроаллергенам – клещу домашней пыли, пыльце деревьев, сорняков, плесени – по данным кожных проб или специфических IgE-антител или два из малых признаков: пищевую аллергию, эозинофилию крови, свистящее дыхание, не связанное с ОРВИ.

Когортные исследования свидетельствуют, что симптомы БА, впервые проявившиеся в детстве, часто сохраняются всю жизнь или возобновляются в зрелом возрасте после продолжительной ремиссии. К понятию «выздоровление» при БА следует относиться с большой осторожностью, так как длительная клиническая ремиссия может прекратиться в любое время, возобновление симптомов возможно в более старшем возрасте, в том числе у взрослых. Существует очень незначительная изменчивость в течении астмы от ее дебюта до постпубертатного периода, несмотря на проведение адекватной базисной терапии. Ремиссия в подростковом возрасте развивается у больных с легкой интермиттирующей астмой, тем чаще, чем в более раннем возрасте манифестировало заболевание. По данным Т.В. Куличенко (2013), в подавляющем большинстве (83 %) случаев детской астмы симптомы сохраняются в возрасте старше 20 лет. По другим данным [Sears M.R., 2003], у 51 % больных БА в детстве в возрасте 26 лет имели место повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания. Вероятность персистирования симптомов БА в молодом возрасте повышают следующие факторы:

- тяжелое течение болезни в детском и подростковом возрасте;
- развитие жизнеугрожающих обострений астмы в детстве;
- сопутствующий астме АД и избыточная масса тела/ожирение в подростковом возрасте;
- прогрессирующее снижение показателей функции легких и гиперреактивность дыхательных путей при обследовании в 16–18 лет;
- женский пол;
- низкий ОФВ1, бронхиальная гиперреактивность в возрасте 21 года;
- курение.

При хорошем уровне контроля БА прогноз благоприятный, при частичном контроле или при неконтролируемой БА возможен летальный исход. Летальность при тяжелой (чаще всего при неправильном лечении) БА достигает 1–3 %, при стероидзависимой – 6 %. Около 80 % смертей при БА в детском возрасте приходится на возрастной интервал 11–16 лет [Коростовцев Д. С. и др., 1999]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире насчитывается 250 тысяч случаев смерти по причине БА.

Факторами риска летального исхода при БА являются следующие:

- тяжелое течение БА с частыми рецидивами;
- стероидзависимая астма или недавнее прекращение терапии ПГКС;
- повторные астматические статусы или интубация и ИВЛ по поводу жизнеугрожающего обострения астмы в течение последнего года;
- пациент не получает базисную терапию ИГКС в настоящее время;
- избыточное употребление КДБА (наиболее опасно – в количестве > 1 упаковки ДАИ сальбутамола или эквивалента в месяц);

- более двух обращений за медицинской помощью в последние сутки;
- наличие психического заболевания или психологических проблем;
- подростковый возраст;
- сочетание БА с пищевой аллергией, эпилепсией, сахарным диабетом;
- низкий социально-экономический уровень семьи;
- несоблюдение врачебных назначений.

Такие пациенты должны быть выявлены и отнесены к категории пациентов, подлежащих более частым медицинским осмотрам.

6.2. Реабилитация

Целью реабилитации является улучшение качества жизни детей, больных БА, и профилактика инвалидизации. Методы реабилитации включают базисную терапию, немедикаментозную терапию, психологическую помощь и психотерапию, образовательные программы [Малявин А.Г., 2006]. Немедикаментозные методы лечения и реабилитации могут использоваться только как вспомогательные на фоне базисной терапии. Важное значение для курящих подростков с БА имеют консультации по прекращению курения.

6.2.1. Респираторная гимнастика

Включает дыхательные тренировки, обучение сознательному контролю дыхания, управляемую гиповентиляцию, релаксационную и гипоксическую тренировку, парадоксальную дыхательную гимнастику А.Н. Стрельниковой. Эффективность в реабилитации больных БА переменчива, зависит от способности ребенка выполнять упражнения.

6.2.2. Лечебная физкультура и массаж

Способствует повышению физической выносливости больных и их социальной адаптации путем выполнения посильных физических упражнений. Для профилактики бронхоспазма могут использоваться КДБА до начала занятий. Реабилитация с включением дозированной физической нагрузки с постепенным повышением ее длительности и интенсивности повышает толерантность к физической нагрузке и увеличивает общую физическую работоспособность больных.

Вибромассаж используется в конце приступа при обилии мокроты.

6.2.3. Спелеотерапия и галотерапия

Основаны на изоляции больного от аллергенов. Могут способствовать прекращению приступов. Эффективность галотерапии (пребывание в имитирующей солевую шахту комнате) имеет небольшую доказательную базу, возможны обострения БА вследствие контакта в закрытом помещении с больными ОРЗ.

6.2.4. Физиотерапия и акупунктура

Методы аппаратной физиотерапии – электролечения, включая лекарственный электрофорез, лазеротерапии и магнитотерапии – неэффективны.

Акупунктура может снять легкий приступ БА, однако длительный эффект не доказан.

6.2.5. Психотерапия и психологическая помощь

Включают борьбу с гиперопекой, зависимыми отношениями с матерью, приучение ребенка к самостоятельности, в том числе в отношении мер по борьбе с обострением БА. Вос-

питание в ребенке уверенности в себе, способности самостоятельно справляться с болезнью важно для его социальной адаптации. Этому способствуют общение со сверстниками, занятия физкультурой и спортом.

В образовательных программах для детей и подростков с БА и их родителей предпочтительна тактика усиления позитивной мотивации для достижения контроля болезни. При этом необходимо противодействовать формированию негативного мотива аффилиации, то есть страха не быть принятыми окружающими, а также вытеснению соматических ощущений больными. Низкая приверженность лечению подростков с БА не только предполагает их участие в образовательных программах, но и является показанием для специализированной психологической помощи. Выраженное несоответствие объективных и субъективных данных о состоянии пациента может являться показанием для психологической коррекции [Куличенко Т.В., 2013].

Тревожность и депрессия распространены у больных астмой и ассоциируются с выраженными симптомами и низким качеством жизни. Пациентам следует помогать различать симптомы тревожности и симптомы БА.

6.2.6. Вакцинация

Вакцинация больных БА проводится в соответствии с Национальным календарем. Важной считают вакцинацию против гриппа, поскольку грипп резко утяжеляет течение БА. Прививки проводят в периоде ремиссии на фоне стабилизации состояния – спонтанного или медикаментозного. Сроки прививки после обострения БА определяются индивидуально, в зависимости от тяжести обострения, обычно не ранее, чем через 1 месяц, по эпидемиологическим показаниям возможно и более раннее проведение прививок. Базисная терапия, в том числе ИГКС, не препятствует проведению прививок. Прививки живыми вакцинами противопоказаны, если ребенок по-

лучает ПГКС в дозе 20 мг/сут более 2 недель. Детям, получающим АСИТ, прививки проводят через 2–4 недели после инъекции аллергена, возобновляют инъекции аллергена через такой же срок после прививки.

6.2.7. Профилактика ОРЗ

Больные БА страдают ОРЗ чаще обычного, они нередко входят в группу диспансерного наблюдения «часто болеющие дети». Снижение частоты ОРЗ достигается закаливанием, а также применением бактериальных лизатов в холодный сезон года, в период с сентября-октября по февраль-март (Бронхо-мунал, Рибомунил, Бронхо-Ваксом Исмиген) [Маркова Т.П. и др., 2017]. Для повышения активности Th1-лимфоцитов у детей с БА использовались препараты тимуса (Тактивин), что сопровождалось снижением частоты ОРВИ, частоты и тяжести приступов БА [Тюрин Н.А. и др., 1996].

6.2.8. Санаторно-курортное лечение

Следует использовать для повышения физической выносливости, срок пребывания – не менее 1 месяца. При выборе курорта необходимо учитывать его климатические особенности, а у больных с поллинозом – возможное цветение во время пребывания на курорте. Пациентов с БА с грибковой сенсибилизацией не рекомендуется направлять в субтропики Кавказского побережья и некоторые районы Прибалтики с повышенной влажностью. Не рекомендована резкая смена климатических поясов. Дети с пыльцевой БА в сезон цветения растений лучше себя чувствуют в местах с горным климатом, например, в Кисловодске, где концентрация пыльцы в атмосфере меньше, чем на равнине [Балаболкин И.И., 2003].

6.2.9. Фитотерапия

Противопоказанием к фитотерапии служит пыльцевая сенсibilизация. При отмене ИГКС или ПГКС в случае их длительного назначения для профилактики надпочечниковой недостаточности возможно назначение солодки голой (корневища и корней), способной ингибировать 11- β -гидроксилазу и метаболизм кортизола, курсом до 1 месяца. Активно ведутся исследования эффективности препаратов растительного происхождения, обладающих свойствами поддерживать оптимальный уровень эндогенного кортизола. К таким препаратам относится аммония глицирризинат (Реглисам), способный предотвращать раннюю эндогенную инактивацию ГКС и обладающий также противовоспалительным и отхаркивающим действием.

6.3. Профилактика

В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов патогенеза астмы, к сожалению, в нашем арсенале нет успешных программ профилактики заболевания. Развитие и персистенция БА управляется взаимодействием генов и факторов окружающей среды. У детей «окно возможностей» по профилактике БА и других аллергических заболеваний существует в утробе матери и в начале жизни, но исследования, касающиеся вмешательств в этих периодах, ограничены. Изучаются вмешательства, направленные на предотвращение воздействия аллергенов. Стратегии, направленные на один аллерген, не были эффективными. Многофакторные стратегии могут быть эффективными, но основные компоненты не были определены. Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику БА.

6.3.1. Первичная профилактика

Направлена на предотвращение развития БА. Текущие рекомендации:

– избегать воздействия табачного дыма во время беременности и раннего периода жизни ребенка;

– поощрять вагинальные роды (не кесаревым сечением!) в связи с повышенным риском БА у детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения [Shohat M. et al., 1989; Huang L. et al., 2015];

– рекомендовать достаточное по продолжительности грудное вскармливание с учетом его общей пользы для здоровья ребенка;

– в случаях, когда это возможно, избегать частого использования ацетаминофена (парацетамола) и антибиотиков, особенно в течение первого года жизни, необходимо помнить, что неоправданное назначение антибиотиков детям с вирусной инфекцией не только способствует росту микробной резистентности, увеличивает затраты на лечение, но и повышает частоту лекарственных побочных эффектов, которые могут иметь долгосрочный характер. Так, в метаанализе было показано, что назначение антибиотиков детям первых лет жизни повышает риск развития БА в последующем на 16 % для каждого курса антибиотикотерапии, что было подтверждено более поздними исследованиями [Marra F. et al., 2006; Risnes K.R. et al., 2011].

Такие потенциально профилактические мероприятия, как гипоаллергенная диета после рождения, прием витамина D, требуют подтверждения.

Во время беременности не рекомендуются никакие диетические изменения для профилактики аллергии или БА. Нет никаких убедительных доказательств того, что употребление каких-либо конкретных продуктов во время беременности увеличивает риск БА.

Повышенный риск развития БА у детей создают материнское ожирение во время беременности.

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований материнской диеты во время беременности с преобладанием потребления рыбы или продуктов, содержащих длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, не отразил влияния такой диеты на риск возникновения атопии, свистящего дыхания или астмы у ребенка [Best K.P. et al., 2016].

В одном недавнем исследовании было продемонстрировано снижение частоты хрипов у детей дошкольного возраста с высоким риском астмы, матери которых в третьем триместре беременности принимали высокие дозы рыбьего жира, однако понятие «рыбий жир» и оптимальный режим его дозирования не были точно определены [Bisgard H. et al., 2016].

6.3.2. Вторичная профилактика

Направлена на предотвращение манифестации более тяжелой аллергической болезни или ее более тяжелого течения у сенсibilизированных лиц и включает следующие мероприятия:

- АСИТ;
- контроль за состоянием окружающей среды;
- профилактику ОРЗ как триггеров аллергии, например, с помощью бактериальных лизатов;
- образовательные программы.

6.3.3. Третичная профилактика

Основная цель третичной профилактики – предупреждение тяжелого рецидивирующего течения БА. Уменьшение частоты и продолжительности обострений достигается у хорошо обученного пациента с помощью наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов базисной терапии и терапии при обострении заболевания, а также элиминацией аллергенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма является самым частым хроническим заболеванием легких у детей, при отсутствии контроля существенно снижающим качество жизни больных. Многие годы детская астма изучается в учреждениях, в которых работают авторы этой книги. Представленные в настоящей монографии сведения призваны помочь взглянуть на заболевание с позиций комплексного подхода, теоретической и клинической медицины. Особое внимание уделено клинической и лабораторно-инструментальной диагностике астмы, также детально описана терапия.

Трудности диагностики астмы в детском возрасте связаны с высокой частотой бронхиальной обструкции у детей и большим количеством астмоподобных по своим клиническим проявлениям заболеваний, как острых, так и хронических. Поэтому диагноз бронхиальной астмы у детей в современных условиях должен базироваться на критериальном подходе, например, критериях PRACTALL, по нашему опыту их многолетнего использования зарекомендовавших себя как высокоинформативные, а терапия – учитывать индивидуальные характеристики пациента (фенотип болезни).

Успехи в области изучения и терапии астмы требуют постоянного обновления знаний врача. Как можно видеть из данных, представленных в монографии, информация о факторах риска и патогенезе бронхиальной астмы непрерывно, лавинообразно обновляется и дополняется. Это является основой для разработки инновационных терапевтических стратегий, подавляющее большинство из которых доступны в педиатрической практике, в том числе в нашей стране.

Изложенные в книге положения, подтвержденные собственными наблюдениями и данными литературы, свидетель-

ствуют о коморбидности бронхиальной астмы у детей с широким спектром заболеваний. Примерами таких заболеваний могут быть не только известные атопические (аллергический ринит, атопический дерматит, рецидивирующий синдром крупа, эозинофильный эзофагит) заболевания, но и иммунопатологические (целиакия, гиперчувствительный пневмонит) или функциональные (гипервентиляционный синдром, дисфункция голосовых связок).

Кроме того, как показали наши наблюдения, бронхолегочная дисплазия, затяжной бактериальный бронхит, облитерирующий бронхиолит, нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, муковисцидоз, бронхоэктазы могут быть коморбидны с детской астмой, встречаясь одновременно у одного пациента. Данная коморбидность, которая в ряде случаев может быть причиной недостаточного контроля астмы, нуждается в дальнейших углубленных исследованиях на основе накопления клинических наблюдений, изучения эпидемиологии и патогенетических механизмов, требует от врача широты клинического мышления и медицинского кругозора.

Вместе с тем актуальной проблемой в условиях гиподиагностики бронхиальной астмы является необходимость определенной диагностической настороженности в отношении этого заболевания. Помощь врачам-педиатрам, аллергологам-иммунологам, пульмонологам в формировании такой «астматической настороженности» для своевременной диагностики и назначения адекватной терапии явилась одной из целей данного издания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: «синдром бронхиальная астма – плюс» // Пульмонология. – Т. 28. – №6. – С. 722–729.

2. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. – М., 2004. – 58 с.

3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. // Практическая пульмонология. Журнал непрерывного медицинского образования. – 2016. – № 1. – С. 2–15.

4. Алексеева О.В., Мухина М.А., Абдулаев А.К. и др. Бронхиальная астма у ребенка с муковисцидозом: вопросы диагностики и тактика лечения. // Медицинский вестник. Трудный диагноз в педиатрии. – 2016. – Вып. 4. – С. 70–76.

5. Алексеева О.В., Овсянников Д.Ю., Алиева Э.И. и др. Бронхиальная астма у ребенка с целиакией // Медицинский вестник. Трудный диагноз в педиатрии. – 2017. – Вып. 5. – С. 25–31.

6. Алексеева О.В., Овсянников Д.Ю., Халед М. и др. Коморбидность бронхиальной астмы и целиакии: клиническое наблюдение // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 1–2. – С. 56–61.

7. Аллергический ринит и его влияние на астму – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 г. // Российский аллергологический журнал (приложение). – 2010. – 215 с.

8. Аллергология и иммунология / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Союз педиатров России. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с.
9. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – С. 106–119.
10. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А. Часто болеющие дети. – Нижний Новгород: Изд. НМА. – 2003. – 174 с.
11. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. – М.: Бином, 2012. – 104 с.
12. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 34–44.
13. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия в клинической практике. – М.: РМАПО, 2007. – 87 с.
14. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
15. Баранов А.А., Багненко С.Ф., Намазова-Баранова Л.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при шоке у детей. – 2015. – URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_shock.pdf
16. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. – 2016. – URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf
17. Баур К., Прейссер А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
18. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхолиты у детей и подростков // Педиатрия. – 2014. – Т. 93. – № 3. – С. 118-122.

19. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А. и др. Трудности дифференциальной диагностики облитерирующего бронхоолита и бронхиальной астмы у ребенка с бронхолегочной дисплазией в анамнезе: клиническое наблюдение // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 1–2. – С. 51–55.
20. Бронхиальная астма / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996. – 464 с.
21. Бронхиальная астма / под ред. М. Э. Гершвина. – М.: Медицина, 1984. – 464 с.
22. Бронхиальная астма у детей / под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – 368 с.
23. Волков И.К. Эффективность применения Пульмикорта у детей с бронхиальной астмой и другими заболеваниями дыхательных путей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 3. – С. 38–42.
24. Воржева И.И., Черняк А.Б. Аспирин-идуцированное респираторное заболевание: механизмы развития, диагностика и лечение // Фарматека. – 2018. – № 8 (361). – С. 24–33.
25. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12. № 4. – С. 77–84.
26. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В. и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 124–132.
27. Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Себекина О.В. Клиническая аллергология: избранные лекции. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 288 с.

28. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – Л.: Медицина, 1989. – 320 с.

29. Елисеева Т.И. Комплексная оценка уровня контроля бронхиальной астмы у детей и оптимизация противовоспалительной терапии: автореф. дис. ... д.м.н. М., 2016. – 50 с.

30. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. – № 5. – С. 584–601.

31. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. – СПб.: СОТИС, 1996. – 270 с.

32. Интенсивная терапия в пульмонологии: монография / под ред. С.Н. Авдеева. – Т. 1. – М.: Атмосфера, 2014. – С. 115–152, 183–211. – (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина).

33. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. – СПб.: Речь, 2005. – 400 с.

34. Камаев А.В., Макарова И.В., Трусова О.В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы // Педиатрия. – 2018. – Т. 97. – № 2. – С. 61–67.

35. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 392 с.

36. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. – 18 с.

37. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.

38. Княжеская Н.П. Место пролонгированных холинолитиков при бронхиальной астме // Справочник клинического врача. – 2010. – № 11. – С. 32–36.

39. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.

40. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Смертность при бронхиальной астме у детей: материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Сообщение II. Патологоанатомические данные и клиничко-анатомические параллели // Аллергология. – 1999. – № 2. – С. 10–16.

41. Кравчук Д.А. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2018. – 24 с.

42. Красильникова С.В. Клиничко-диагностические особенности патологии верхних дыхательных путей у детей с атопической бронхиальной астмой: автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 2018. – 24 с.

43. Кузьменко Л.Г., Меркулова В.Ю., Котлуков В.К. и др. Гетерогенность бронхиальной астмы в детском возрасте // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – № 3. – С. 102–109.

44. Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Овсянников Д.Ю. Патология вакцинального процесса у детей // Вестник РУДН. Сер. Медицина. – 1999. – № 2. – С. 40–60.

45. Куличенко Т.В. Возрастная динамика и современные методы лечения бронхиальной астмы у детей и подростков: автореф. дис. ... д.м.н. М., 2013. – 50 с.

46. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.

47. Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 928 с.

48. Малявин А.Г. Респираторная медицинская реабилитация. – М.: Практическая медицина, 2006. – 416 с.

49. Маркова Т.П., Ким М.Н., Чуви́рова А.Г. Исмиген в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2017. – Т. 96. – № 4. – С. 159–165.

50. Масальский С.С. Диагностическая значимость уровня сывороточного периостина и витамина D при бронхиальной астме у детей школьного возраста: автореф. дис. ... к.м.н. Ставрополь, 2018. – 24 с.

51. Мачарадзе Д.Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 392 с.

52. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE // Педиатрия. – 2017. – Т. 96. – № 2. – С. 121–127.

53. Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Новик Г.А. и др. Бронхиальная астма. – М.: ПедиатрЪ, 2015. – 64 с. (Болезни детского возраста от А до Я / Союз педиатров России [и др.]; вып. 8).

54. Намазова-Баранова Л.С., Сновская М.А., Митюшин И.Л. и др. Особенности диагностики аллергии у детей // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 1. – С. 33–41.

55. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-Макет, 2017. – 160 с.

56. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 304 с.

57. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопр. детской диетологии. – 2014. – Т. 12. – № 3. – С. 46–51.

58. Оболадзе Т.Б. Клиника, диагностика и интенсивная терапия астматического статуса у детей различных возрастных групп: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2013. – С. 24.

59. Общая аллергология. – Т. 1 / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Нормед-Издат, 2001. – С. 607–614.

60. Овсянников Д.Ю. Трудности диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2012. – № 1. – С. 18–25.

61. Овсянников Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 100–106.

62. Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 24–32.

63. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 74–86.

64. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Болибок А.М. и др. Бронхиальная астма – трудный диагноз в педиатрии // Клиническая и неотложная педиатрия. – 2016. – № 2. – С. 18–29.

65. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И. и др. Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с микоплазменной и хламидийной инфекцией // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – № 2–3. – С. 146–149.

66. Овсянников Д.Ю., Назарова Т.И., Беляшова М.А. и др. Бронхиальная астма, рецидивирующий синдром крупа и бронхоэктазы у ребенка с синдромом Крузона // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 70–72.

67. Овсянников Д.Ю., Пушко Л.В. Аллергический ринит у детей. – М.: РУДН, 2012. – 16 с.

68. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петрайкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – № 3. – С. 121–126.

69. Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний у детей. Карманный справочник. – 2-е изд. – Женева; Всемирная организация здравоохранения, 2013. – 412 с.

70. Орлов А.В., Кузьмина М.С., Желенина Л.А., Матвеев В.С. Четыре случая пластического бронхита у детей 2–7 лет. Лечение с использованием бронхоскопий, аэрозолей илопроста и 3 % раствора NaCl // Вестник Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 113–119.

71. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 768 с.

72. Петровская М.И., Бакрадзе М.Д. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. – 2014. – № 14. – С. 39–45.

73. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 апреля 2010 г. № 222н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля».

74. Пушко Л.В., Овсянников Д.Ю., Григорьева С.О. и др. Трудности диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза у пациентки 17 лет: клиническое наблюдение // Медицинский вестник. Трудный диагноз в педиатрии. – 2016. – Вып. 3. – С. 74–77.

75. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – С. 329–401.

76. Селбст С.М., Кронэн К. Секреты неотложной педиатрии. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 277–291.

77. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей / под ред. М.И. Мартыновой, Л.Г. Кузьменко, Н.А. Тюрина. – М.: Изд-во РУДН, 1993. – 201 с.

78. Современные принципы ведения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (по материалам GINA и GOLD пересмотра 2018 г.) / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2018. – 168 с.

79. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 72–77.

80. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – С. 339–358.

81. Тюрин Н.А. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 1974. – 232 с.

82. Тюрин Н.А., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г., Зайцева Г.П. Тактивин в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 1996. – № 4. – С. 46–48.

83. Федеральные клинические рекомендации по лечению атопической бронхиальной астмы. – URL: http://www.nrcii.ru/docs/KR_po_atopicheskoj_BA_12.2015.pdf

84. Фурман Е.Г., Каржавина Л.И., Пономарева М.С., Хузина Е.А. Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой // Доктор. Ру. – 2018. – № 11 (155). – С. 43–49.

85. Фурман Е.Г., Мазунина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Затяжной бактериальный бронхит – «новая» «старая» болезнь // Педиатрия. – 2017. – Т. 96. – № 2. – С. 136–144.

86. Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Скачкова М.В., Мазунина Е.С. Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом по материалам рекомендаций экспертной группы CHEST 2017 года // Педиатрия. – 2018. – Т. 97. – № 2. – С. 157–162.

87. Фурман Е.Г., Пономарева М.С., Корюкина И.П. Диагностика бронхиальной астмы у детей. – Пермь: Пресстайм, 2013. – 197 с.

88. Халед М. Бронхиальная астма у детей с сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дис. ... д.м.н. М., 2017. – 24 с.

89. Цой А.Н., Архипов В.В. Бронхиальная астма: новые решения. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 320 с.

90. Шилдс М.Д., Доэрти Г.М. Хронический кашель у детей // Клиническая и неотложная педиатрия. Новости, мнение, обучение. – 2015. – № 1. – С. 11–20.

91. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A. et al. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group Allergic bronhopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 43. – P. 850–873.

92. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 602–615.

93. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63. – P. 5–34.

94. Barnes P.J. Pathophysiology of allergic inflammation // *Allergy: principles and practice*, 4 th edn. E. Middleton Jr., C.E. Reed et al. (eds.). – St. Louis: C.V. Mosby, 1993. – P. 243–266.

95. Basnet S., Mander G., Andoh J. et al. Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: a pilot study // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 13. – № 4. – P. 393–398.

96. Best K.P., Gold M., Kennedy D. et al. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // *Am J. Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 103. – P. 128–143.

97. Bisgaard H., Hermansen M.N., Bønnelykke K. et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study // *BMJ*. – 2010. – Oct. 4; 341. – c4978.

98. Bisgaard H., Lythgoe D., Jorup C. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 48. – PA4903.

99. Bisgaard H., Stokholm J., Chawes B.L. et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 2530–2539.
100. Blanchard C., Mingler M. K., McBride M. et al. Perostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses // *Mucosal Immunol.* – 2008. – Vol. 1 (4). – P. 289–296.
101. Boner A.L., Martinati L.C. Diagnosis of asthma in children and adolescents // *Eur. Respir. Rev.* – 1997. – Vol. 7. – P. 3–7.
102. Callahan S., Canny G., Levison H. Efficacy of frequent nebulised ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma // *Pediatr.* – 1995. – Vol. 126. – P. 639–645.
103. Cantany A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology.* – Berlin: Springer, 2008.
104. Carroll W.D., Wildhaber J., Brand P.L. Parent misperception of control in childhood/adolescent asthma: the Room to Breathe survey // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Jan; 39 (1). – P. 90–96.
105. Caudri D., Wijga A., Hoekstra M. et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 124. – P. 903-10 e1-7.
106. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification // *Discov. Med.* – 2013. – Vol. 83. – P. 243–249.
107. De Blic J., Delacourt C. *Pneumologie Pédiatrique.* – *Medicine-Science Flammarion.* – 2015. – P. 123–137.
108. Den Dekker H.T., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., de Jongste J.C. et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – P. 1026–1035.

109. Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M. et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Mar; 27(3). – P. 615–626.
110. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 May; 116(5): 394–401.
111. Diao C., Xi Y., Xiao T. Identification and analysis of key genes in osteosarcoma using bio-informatics // *Oncology letters.* – 2018. – Vol. 15. – № 3. – P. 2789–2794.
112. Drug Monograph Methylprednisolone. Drug Information Provided By Gold Standard. – URL: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-392
113. Fitzpatrick A.M., Jackson D.J., Mauger D.T. et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1608–18.e12.
114. Fujishima H., Okado N., Matsumoto K. et al. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2016. – Vol. 138. – № 2. – P. 459–467.
115. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. – URL: <http://www.ginaasthma.org>
116. Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M. et al. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: A systematic review and meta-analysis // *Respiratory Medicine.* – 2011. – Vol. 105. – № 9. – P. 1396–1403.
117. Huang L., Chen Q., Zhao Y. et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis // *J. Asthma.* – 2015. – Vol. 52. – № 1. – P. 16–25.
118. Hsu P., Lam L.T., Browne G. The pulmonary index score as a clinical assessment tool for acute childhood asthma // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2010; 105 (6): 425–429.

119. URL: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>
120. El-Radhi A.S., Hogg C.L., Bungre G.K. et al. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – Vol. 83. – P. 158–162.
121. Johnston N.W., Johnston S.L., Duncan J.M. et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Jan; 115(1). – P. 132–8.
122. Izuhara K., Arima K., Ohta S. et al. Periostin in allergic inflammation // *Allergology International.* – 2014. – Vol. 63. – № 2. – P. 143–151.
123. Izuhara K., Ohta S., Ono J. et al. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma // *Allergy, asthma & immunology research.* – 2016. – Vol. 8, № 6. – P. 491-498.
124. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B. et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: A meta-analysis // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137.
125. Kaliner M.A. Mast cell mediators and asthma. // *Chest.* 1987. – Vol. 91. – P. 171–176.
126. Karadag B., Karakoc F, Ersu R., Dagli E. Is childhood asthma still underdiagnosed and undertreated in Istanbul? // *Pediatr. Int.* – 2007. – Vol. 49. – № 4. – P. 508–812.
127. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Ninth edition. Elsevier, 2017: 2545–2642.
128. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy // *The New England journal of medicine.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1198–1207.
129. Liu Y., Zhang S., Chen R. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the efficacy and safety of anti-interleukin-13 therapy with lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma // *Allergy & Asthma Proceedings.* – 2018. – Vol. 39. – № 5. – P. 332–337.

130. Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 355–360.

131. Lynch B.A., Van Norman C.A., Jacobson R.M. et al. Impact of delay in asthma diagnosis on health care service use // *Allergy Asthms Proc.* – 2010. – Vol. 31. – № 4. – e48-e52.

132. Lynch B.A., Fenta Y., Jacobson R.M. et al. Impact of delay in asthma diagnosis on chest X-ray and antibiotic utilization by clinicians // *J. Asthma.* – 2012. – Vol. 49. – № 1. – P. 23–28.

133. Marra F., Lynd L., Coombes M. et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – № 3. – P. 610–618.

134. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – № 3. – P. 133–138.

135. Morice A.H., Kasteric J.A. Cough 1: Chronic Cough in adults // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 901–907.

136. Nicolai T., Mutius E. Risk of asthma in children with a history of croup // *Acta Paediatr.* – 1996. – Vol. 85. – P. 1295–1299.

137. Oguzulgen I.K., Kervan F., Ozis T. et al. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma // *South. Med. J.* – 2007. – Vol. 100. – № 5. – P. 468–471.

138. Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook / ed. by E. Eber, F. Midulla. – ERS, 2013. – 719 p.

139. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 758–766.

140. Peters S.P., Bleecker E.R., Canonica G.W. et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 850–860.

141. Petsky H.L., Kew K.M., Chang A.B. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – № 11: Cd011439.

142. Petsky H.L., Kew K.M., Turner C., Chang A.B. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – № 9: Cd011440.

143. Pitsios C., Demoly P., Bilò M.B. et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70. – № 8. – P. 897–909.

144. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and b2 agonists in the initial management of acute paediatric asthma // *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. – Oxford: Update Software. Search date 2000.

145. Pongracic J.A., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1030–1041.

146. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management // *Respirology.* – 2017. – May; 22(4). – P. 651–661.

147. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey // *NPJ Prim Care Respir. Med.* – 2014. – Jun. 12; 24. – P. 14009.

148. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 157–166.

149. Renz-Polster H., David M.R., Buist A.S. et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005. – Vol. 35. – P. 1466–1472.

150. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years:

Findings in a cohort of 1,401 US children // *Am. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 173. – № 3. – P. 310–318.

151. Rossenwasser L.J., Sly P.D., Stein R. et al. International consensus on (icon) pediatric asthma // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 976–997.

152. Säynäjäkangas O., Keistinen T., Tuuponen T., Kivelä S.L. Links between hospital diagnoses of bronchiectasis and asthma // *Allergy.* – 1997. – Vol. 52. – № 11. – P. 1120–1122.

153. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) // *Respir. Med.* – 2014. – Dec; 108(12). – P. 1723–1732.

154. Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R. et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Oct 9; 349 (15). – P. 1414–1422.

155. Selroos O., Löfroos A.B., Pietinalho A., Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98. – P. 254–262.

156. Shao R., Bao S., Bai X. et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression // *Molecular and cellular biology.* – 2004. – Vol. 24, № 9. – C. 3992–4003.

157. Shohat M., Levy G., Levi I. et al. Transient tachypnea of of the newborn and asthma // *Arch. Dis. Child.* – 1989. – Vol. 64. – P. 277–279.

158. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum // *Respirology.* – 2006. – Jan; 11(1). – P. 54–61.

159. Stempel D.A., Raphiou I.H., Kral K.M. et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 1822–1830.

160. Teculescu D.B., Caillier I., Perrin P. et al. Snoring in French preschool children // *Pediatr Pulmonol.* – 1992. – Aug; 13 (4). – P. 239–44.

161. Ulrik C.S., Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma // *Chest.* – 1995. – Vol. 108. – P. 10–15.

162. Yüksel H., Yilmaz O., Kirmaz C. et al. Frequency of gastroesophageal reflux disease in nonatopic children with asthma-like airway disease // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – № 3. – P. 393–398.

163. Vaughan D., Katkin J.P. Chronic and recurrent pneumonias in children // *Semin. Respir. Infect.* – 2002. – Vol. 17. – № 1. – P. 72–84.

164. Von Ungern-Sternberg B. S. Respiratory Complications in the Pediatric Postanesthesia Care Unit // *Anesthesiology Clin.* – 2014. – Vol. 32. – P. 45–61.

165. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat. Med.* – 2012. May 4; 18(5): 716–725.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Фурман Евгений Григорьевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по науке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера».

Елисеева Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Научное издание

**Овсянников Дмитрий Юрьевич
Фурман Евгений Григорьевич
Елисеева Татьяна Ивановна**

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Редактор *И.Л. Панкратова*
Технический редактор *Н.А. Ясько*
Компьютерная верстка *Н.А. Ясько*
Дизайн обложки *Ю.Н. Ефремова*

Тематический план изданий учебной и научной литературы
2018 г., № 19

Подписано в печать 03.04.2019 г. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. 12,32. Тираж 500 экз. Заказ 1105.

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, тел. 952-04-41