

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В статье представлены современные сведения о бронхообструктивном синдроме у детей, его этиологии и патогенетических механизмах. Приведена характеристика наиболее частых причин бронхиальной обструкции – острого бронхолита (обструктивного бронхита) и бронхиальной астмы, а также эффективности терапевтических вмешательств при данных заболеваниях с позиций доказательной медицины. Перечислены дифференциально-диагностические критерии бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний дыхательных путей. Описаны терапевтические возможности комбинации фенотерола и ипратропия бромид, преимущества небулайзерной терапии при бронхиальной астме.

Ключевые слова:

бронхообструктивный синдром
дети
дифференциальная диагностика
терапия

Бронхообструктивный синдром (БОС) – это патофизиологическое понятие, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями. Термин БОС не может быть использован как самостоятельный диагноз, БОС является гетерогенным по своей сути и может быть проявлением многих заболеваний (табл. 1).

Таблица 1. Заболевания, протекающие с БОС у детей

Острые заболевания	Хронические заболевания
Острый обструктивный бронхит/ острый бронхолит	Бронхиальная астма
Аспирация инородных тел (острая фаза)	Бронхолегочная дисплазия
Гельминтозы (аскаридоз, токсокароз, легочная фаза)	Бронхоэктатическая болезнь
	Аспирационный бронхит
	Муковисцидоз
	Облитерирующий бронхолит
	Врожденные пороки развития бронхов и легких
	Сосудистые аномалии
	Врожденные пороки сердца с легочной гипертензией
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

К основным патогенетическим механизмам бронхиальной обструкции относятся:

- 1) утолщение слизистой оболочки бронхов в результате воспалительного отека и инфильтрации;
- 2) гиперсекреция и изменение реологических свойств бронхиального секрета с образованием слизистых пробок (обтурация, основной механизм бронхиальной обструкции при бронхолите);

3) спазм гладкой мускулатуры бронхов (значимость этого компонента увеличивается с возрастом ребенка и при повторных эпизодах бронхиальной обструкции);

4) ремоделирование (фиброз) подслизистого слоя (необратимый компонент бронхиальной обструкции при хронических заболеваниях);

5) вздутие легких, усиливающее обструкцию из-за сдавления воздухоносных путей.

Данные механизмы в различной степени выражены у детей разного возраста с разными заболеваниями [1].

Общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание (в англоязычной литературе данный симптомокомплекс получил название *wheezing*), вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности. Аускультативно определяются рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы, сухие свистящие хрипы, при бронхолите – крепитация; перкуторно – коробочный оттенок перкуторного звука, сужение границ сердечной тупости. При проведении рентгенографического исследования грудной клетки определяется вздутие легких. Объективизировать степень дыхательной недостаточности и определить показания для проведения оксигенотерапии позволяет транскутанная пульсоксиметрия, на основании которой определяют степень насыщения крови кислородом (сатурацию, Sat O₂) (табл. 2).

Таблица 2. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести [2]

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт. ст.	Sat O ₂ , %	Оксигенотерапия
Норма	≥80	≥95	-
I	60–79	90–94	Не показана
II	40–59	75–89	Кислород через назальные канюли/маску
III	<40	<75	ИВЛ

При респираторных инфекциях БОС является проявлением обструктивного бронхита (ООБ) или острого бронхита – инфекционно-воспалительного заболевания бронхов, сопровождающегося клинически выраженной обструкцией бронхов. Острый бронхит – это вариант острого обструктивного бронхита с поражением мелких бронхов и бронхиол у детей первых двух лет (наиболее часто – первого полугодия) жизни. Основными этиологическими факторами ООБ/бронхита являются респираторные вирусы, чаще респираторно-синцитиальный вирус. Начало заболевания острое с катаральными явлениями, температура тела – нормальная или субфебрильная. Клинические признаки БОС могут появиться как в первый день, так и через 2–4 дня от начала заболевания. У младенцев, особенно недоношенных, может произойти апноэ, как правило, в начале заболевания, до того как манифестируют симптомы поражения дыхательной системы [3]. Различия в клинической картине ООБ и бронхита представлены в *таблице 3*.

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки острого обструктивного бронхита и острого бронхита у детей [1]

	Острый обструктивный бронхит	Острый бронхит
Возраст	Чаще у детей старше 1 года	Чаще у детей грудного возраста
Бронхообструктивный синдром	С начала заболевания или на 2–3-й день заболевания	На 3–4-й день от начала заболевания
Свистящее дыхание	Выражено	Не всегда
Одышка	Умеренная	Выражена
Тахикардия	Нет	Есть
Аускультативная картина в легких	Свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы	Влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация, диффузное ослабление дыхания

Бронхиальная астма (БА) является самым распространенным хроническим заболеванием легких у детей. В настоящее время БА у детей рассматривают как хроническое аллергическое (атопическое) воспаление дыхательных путей, сопровождающееся повышенной чувствительностью (гиперреактивностью) бронхов и проявляющееся приступами затрудненного дыхания или удушья, возникающими в результате распространенного сужения бронхов (бронхиальная обструкция), обусловленной бронхоспазмом, повышенной секрецией слизи, отеком слизистой оболочки бронхов. Бронхиальная обструкция у больных астмой обратима спонтанно или под действием лечения [4].

БА вероятна у следующих пациентов:

- с атопическим дерматитом на первом году жизни;
- с развитием первого эпизода БОС в возрасте старше 1 года;

Таблица 4. Индекс риска БА у детей [5]

Более 3(4) эпизодов свистящих хрипов за последний год	
Один большой критерий У одного из родителей подтвержденный диагноз астмы Атопический дерматит у ребенка Сенсибилизация хотя бы к одному аэроаллергену	или два малых критерия Пищевая аллергия Эозинофилия в крови (>4%) Свистящее дыхание не связано с инфекцией

- с высоким уровнем общего/специфических IgE или положительными результатами кожных алергопроб, эозинофилией периферической крови;
- имеющих родителей, в меньшей степени других родственников, с атопическими заболеваниями;
- перенесших три и более эпизода бронхиальной обструкции, в особенности без подъема температуры тела и после контакта с неинфекционными триггерами;
- с ночным кашлем, кашлем после физической нагрузки;
- с частыми ОРЗ, протекающими без повышения температуры тела.

Также необходимо оценивать эффект элиминации и применения β_2 -агонистов, антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов (быстрая положительная динамика клинических симптомов бронхиальной обструкции после прекращения контакта с причинно значимым аллергеном, например при госпитализации, после применения данных препаратов). Предложен индекс риска развития БА у детей (*табл. 4*).

Использование данного индекса продемонстрировало высокую достоверность прогноза: 76% детей с позитивным прогностическим индексом БА в возрасте 6–13 лет имели по крайней мере одно обострение БА и, напротив, 95% детей с отрицательным прогностическим индексом не страдали астмой в возрасте старше 6 лет [5].

Общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание, вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности

Большим достижением в разработке диагностических критериев БА в детском возрасте явились Международные рекомендации по БА у детей рабочей группы из 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group. Согласно этому документу, персистирующая БА диагностируется при сочетании БОС со следующими факторами: клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным

Таблица 5. Клинические особенности альтернативных диагнозов у детей с БОС (адапт.) [9]

Особенности	Возможный диагноз
Симптомы присутствуют с рождения	Муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, врожденные пороки развития, бронхолегочная дисплазия
Повторные пневмонии	Муковисцидоз, нейромышечные нарушения, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицитные состояния
Тяжелый синусит	Иммунодефицитные состояния, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз
Персистирующий влажный кашель	Муковисцидоз, бронхоэктазы, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицитные состояния
Тошнота, рвота	Гастроэзофагеальный рефлюкс (± аспирация)
Дисфагия	Нарушение глотания (± аспирация)
Головокружение, слабость, звон в ушах	Гипервентиляционный синдром/панические атаки
Инспираторный стрidor	Болезни трахеи или гортани
Изменение голоса или плача	Болезни гортани
Пальцы в виде «барабанных палочек»	Бронхоэктазы, муковисцидоз
Локальные или персистирующие рентгенологические изменения	Врожденные пороки развития, муковисцидоз, инородное тело, бронхоэктазы, туберкулез, облитерирующий бронхиолит

уровнем общего IgE в крови; специфической IgE-опосредованной сенсибилизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем; сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего при сенсибилизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях; наличием БА у родителей [6]. В этой связи необходимо отметить, что эксперты GINA (2011) не считают повышение общего IgE маркером атопии в связи с высокой вариабельностью данного показателя [7].

Ряд клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков делают более вероятной диагностическую гипотезу о том, что БОС у данного пациента не является БА, а является проявлением других заболеваний (табл. 1). К этим признакам относятся следующие:

- начало симптомов с рождения;
- искусственная вентиляция легких, респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде;
- неврологическая дисфункция;
- отсутствие эффекта от терапии глюкокортикостероидами;
- свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой, затруднение глотания и/или рвота;
- диарея;
- плохая прибавка массы тела;
- длительная оксигенотерапия;
- деформация пальцев рук («барабанные палочки», «часовые стекла»);
- шумы в сердце;
- стрidor;
- локальные физикальные и рентгенологические изменения в легких;
- цианоз;
- необратимость обструкции дыхательных путей по результатам исследования функции внешнего дыхания;
- персистирующие рентгенологические изменения.

Таким образом, при БОС, протекающем с рецидивами, ребенок нуждается в углубленном обследовании для уточнения диагноза. До недавнего времени в России, наряду с термином «острый обструктивный бронхит»

(ООБ), использовался термин «рецидивирующий обструктивный бронхит» (РОБ) (в соответствии с классификацией бронхолегочных заболеваний у детей 1995 г.). Пересмотр данной классификации 2009 г. исключил данный диагноз в связи с тем, что под маской РОБ часто протекает БА и другие хронические болезни, требующие своевременной диагностики [8].

В таблице 5 представлены клинические особенности пациентов с альтернативными относительно БА диагнозами респираторных заболеваний. Перечисленные признаки обычно отсутствуют у детей с БА.

Препаратами первого ряда при БОС являются ингаляционные бронходилататоры. Ответ на данные препараты с учетом полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза БОС вариабелен и зависит от имеющегося у пациента заболевания. Так, не существует доказательств эффективности бронходилататоров и глюкокортикостероидов у пациентов с острым бронхиолитом (как ингаляционных, так и пероральных) [10]. Необходимо отметить, что согласно международным рекомендациям –

Таблица 6. Рекомендации AAP и SIGN по лечению острого бронхиолита [11, 12]

	AAP	SIGN
Ингаляционный альбутерол (сальбутамол)	Нет	Нет
Ингаляционный адреналин	Нет	Нет
Ингаляционный ипратропия бромид	Нет	Нет
Системные кортикостероиды	Нет	Нет
Ингаляционные кортикостероиды	Нет	Нет
Ингаляционный рибавирин	Не для повседневного применения	Нет
Антибиотики	Нет	Нет
Кислород	Да, когда SatO ₂ < 90%	Да, когда SatO ₂ < 92%
Дыхательная физиотерапия	Нет	Нет
Поверхностная назальная аспирация	Да	Да
Добавление жидкости	Да, если кормление затруднено	Да, если кормление затруднено

Американской академии педиатрии (AAP) и Шотландской межколлегальной сети обмена рекомендациями (SIGN) – в отношении большинства других, широко используемых вмешательств, при остром бронхолите не получено данных о том, что они снижают тяжесть, длительность заболевания, сокращают сроки госпитализации и влияют на исход. В этой связи данные вмешательства не рекомендуются (табл. 6). Не было получено данных и об эффективности гипертонического раствора NaCl у пациентов с бронхолитом.

Лечение БА базируется на «трех китах» – ограничении контакта с аллергенами (в комплексе элиминационных мероприятий), терапии обострения заболевания и базисной контролирующей противовоспалительной терапии. Для лечения БА у детей используются такие же классы препаратов, как и у взрослых. Однако применение существующих препаратов у детей связано с определенными ограничениями. В большой степени эти особенности относятся к средствам доставки ингаляционных препаратов в дыхательные пути.

У детей использование дозированных аэрозольных ингаляторов с бронхолитическими препаратами нередко затруднено в связи с возрастными особенностями, тяжестью состояния, что оказывает влияние на дозу, попадающую в легкие, и, следовательно, ответную реакцию. Дозирующие аэрозольные ингаляторы требуют точной техники, которой не всегда способны овладеть не только дети, но и взрослые.

В период обострения меньшая координация требуется при использовании спейсера. У детей в возрасте 5 лет и младше для введения ингаляционных лекарственных средств рекомендовано использование спейсера с лицевой маской. Этот метод более прост, чем использование дозирующего аэрозольного ингалятора, однако для него характерна вариабельность поступления лекарственного препарата в зависимости от используемого устройства. Небулайзеры не в такой степени, как другие средства доставки, требуют координации действий или сотрудничества пациента и поэтому являются рекомендованными устройствами для введения β_2 -агонистов/М-холинолитиков, а также будесонида, кромоглициевой кислоты у детей младшего возраста. Предпочтение отдается компрессионным и мембранным небулайзерам (в ультразвуковых не достигается необходимая экспозиция препаратов, разрушаются некоторые лекарственные препараты).

Преимуществами небулайзеров, в отличие от других средств доставки, являются отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, возможность проведения высокодозной терапии у тяжелых больных, отсутствие фреона, генерация высокодисперсного аэрозоля. К клиническим преимуществам небулайзерной терапии относятся уверенность в том, что пациент получает адекватную дозу препарата, неинвазивность, непревзойденно быстрое купирование приступов затрудненного дыхания, возможность использования при жизнеугрожающих симптомах, возможность использования в госпитальных и амбулаторных условиях (в последнем случае уменьшает-

ся вероятность госпитализации), уменьшение риска системного действия препарата.

Для купирования остро возникших нарушений бронхиальной проходимости у больных астмой используются β_2 -агонисты (формотерол, сальбутамол, фенотерол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид), метилксантины. Ведущими механизмами обратимой бронхиальной обструкции у детей с астмой являются спазм гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки. Последний механизм является ведущим у детей младшего возраста. Вместе с тем влияние бронхолитических препаратов на указанные механизмы бронхиальной обструкции различно. Так, β_2 -агонисты и эуфиллин обладают преимущественным действием на бронхоспазм, а М-холинолитики – на отек слизистой оболочки. Данная неоднородность 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 необходимость, эффективность и преимущества комбинированной (β_2 -агонист/М-холинолитик) бронхолитической терапии у детей.

Начало заболевания острое с катаральными явлениями, температура тела – нормальная или субфебрильная. Клинические признаки БОС могут появиться как в первый день, так и через 2–4 дня от начала заболевания. У младенцев, особенно недоношенных, может произойти апноэ, как правило, в начале заболевания, до того как манифестируют симптомы поражения дыхательной системы

Применение ипратропия бромида в лечении детей с острой астмой в отделении неотложной помощи в комбинации с β_2 -агонистами улучшает функцию дыхания, 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 ипратропия бромида и β_2 -агониста [13]. В систематическом обзоре 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших детей с бронхиальной астмой в возрасте 18 мес. – 17 лет, было показано, что при тяжелых приступах заболевания применение нескольких ингаляций ипратропия бромида в сочетании с β_2 -агонистом (например, фенотеролом) улучшает показатель ОФВ₁ и снижает частоту госпитализаций в большей степени, чем монотерапия β_2 -агонистом. У детей с легкими и среднетяжелыми приступами дан-

ная терапия также улучшала показатели респираторной функции [14]. В связи с этим ингаляция ипратропия бромидом рекомендуется у детей с обострением астмы, в особенности при отсутствии положительного эффекта после начального использования ингаляционных β_2 -агонистов.

Препаратами первого ряда при БОС являются ингаляционные бронходилататоры. Ответ на данные препараты с учетом полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза БОС вариабелен и зависит от имеющегося у пациента заболевания

Согласно рекомендациям GINA (2011) и Российской национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013) фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромидом является препаратом выбора в терапии обострений, хорошо зарекомендовавшим себя у детей любого возраста [4, 7]. При одновременном применении двух активных веществ расширение бронхов происходит путем реализации двумя разными фармакологическими механизмами: ипратропия бромид (М-холинолитик), действие которого преимущественно направлено на проксимальные отделы дыхательных путей, и фенотерол (селективный β_2 -агонист), действующий в дистальных отделах дыхательных путей. Для достижения бронхолитического действия при использовании данной комби-

нации требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов. В то же время бронхолитический эффект при применении комбинации фенотерола и ипратропия бромидом выше, чем у исходных препаратов, развивается быстро (через 3–5 мин) и характеризуется продолжительностью действия до 8 ч. Использование данного препарата позволяет снизить дозы монокомпонентов (β_2 -агонисты) [15].

На данный момент существуют две фармацевтические формы этого лекарственного средства – дозированный аэрозольный ингалятор и раствор для ингаляций. Наличие различных форм доставки препарата позволяет использовать его в различных возрастных группах, начиная с первого года жизни. Небольшая доза фенотерола в сочетании с антихолинергическим препаратом обеспечивает высокую эффективность и низкую частоту побочных эффектов. Раствор данного многокомпонентного препарата (фенотерол и ипратропия бромид) используется для ингаляций через небулайзер у детей до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки или 50 мкг фенотерола на кг массы тела в один прием (но не более 0,5 мл), детям старше 6 лет – 10–20 капель до 4 раз в сутки. Рекомендуемая доза разводится физиологическим раствором.

Использование фиксированной комбинации фенотерола и ипратропия бромидом способствует быстрому купированию приступа, восстановлению показателей пиковой скорости выдоха и явному регрессу клинических симптомов обострения астмы у детей.



ЛИТЕРАТУРА

- Овсянников Д.Ю. Острый бронхит у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010, 5 (2): 75–84.
- Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. *Респираторная медицина*. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 2: 658–668.
- Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А. и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей в клинической практике. *Педиатрия*, 2014, 93 (3): 34–40.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» М.: Оригинал-макет, 2013: 184.
- Castro-Rodriguez JA et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 1403–1406.
- Генне Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008, 1: 60–68.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. М.: РРО, 2012: 108.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: РРО, 2009: 18.
- Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010: 528.
- Баральди Е., Занконато С., Карраро С. Бронхит: от эмпиризма до научных доказательств. *Лечащий врач*. 2011, 6: 36–42.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2006, 118: 1774–93.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality Improvement Scotland [Internet]. Available from www.sign.ac.uk [cited January 16, 2009].
- Callahan S, Canny G, Lcvison H. Efficacy of frequent nebulised ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *Pediatr*. 1995, 126: 639–645.
- Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and β_2 agonists in the initial management of acute paediatric asthma. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Search date 2000; primary sources Medline, Embase, Cinahl, hand searches of bibliographies of references, and contact with pharmaceutical companies for details of unpublished trials and personal contacts.
- Малахов А.Б., Желудкова В.П., Макарова С.А. и др. Эффективность небулайзерной терапии обострений бронхиальной астмы у детей на догоспитальном этапе. *Пульмонология*, 2000, 4: 67–72.