

Ю.С. Смолкин, С.С. Масальский

## ГЛАВА 1

# Современные представления об аллергических болезнях органов дыхания у детей

## Вступление и эпидемиология

Аллергические заболевания (АЗ) относятся к наиболее часто встречаемым состояниям в детском возрасте. Подобная ситуация связана с особенностью иммунной системы ребенка отвечать на внешние антигенные раздражители с преобладанием Т-хелперов 2 типа, что характерно для АЗ.

Самыми частыми нозологическим формами в структуре аллергологической патологии дыхательной системы являются аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА). По данным различных исследований (ISAAC), распространенность АЗ органов дыхания колеблется от 3–4% в странах третьего мира до 30% в Западной Европе. По оценкам экспертов ВОЗ, АР является самым частым АЗ, от него страдает до 600 млн человек в мире. БА менее распространена – число больных составляет 235 млн человек.

Общемировая смертность от БА составляет около 250–300 тыс. в год и продолжает снижаться, при этом неуклонно увеличивается частота встречаемости БА во всех возрастных группах. Обращает на себя внимание тот факт, что заболеваемость БА традиционно выше в развитых странах, а смертность – в странах с низким и средним уровнем дохода. Недооценка распространенности легких форм БА в популяции ведет к появлению пациентов с явлениями тяжелой

внезапной бронхиальной обструкции, которые не обучены навыкам самостоятельного купирования приступа. Именно эти дети, не получающие базисную терапию, составляют большую долю госпитализаций из-за дыхательной недостаточности в возрасте старше 3 лет. Потенциальная летальность при БА не зависит от тяжести течения болезни: около половины смертности обусловлено легкой БА, напротив, пациенты, получающие базисную терапию, имеют меньшие шансы на тяжелые обострения, приводящие к госпитализации. В нашей стране показатели смертности низкие (менее 1:100 000), хотя в последние годы отмечается рост этих показателей в крупных городах.

БА является самым частым хроническим заболеванием в детском возрасте. По данным различных исследований, в зависимости от региона распространенность БА колеблется от 5 до 12%. Значительная часть детей в возрасте до 6 лет имеют эпизоды рецидивирующей бронхиальной обструкции, ассоциированной с вирусными инфекциями. При наличии атопии эти симптомы часто сохраняются в более взрослом возрасте, однако у 30% пациентов в подростковом периоде рецидивы могут исчезать. Факторами, указывающими на неблагоприятный прогноз, являются раннее начало, ассоциация с IgE, БА в семье.

БА имеет неоднородное половое распределение: до 14 лет чаще болеют мальчики, во взрослом возрасте преобладают женщины. Существующее мнение, что повышенная частота встречаемости БА у мужчин связана с более тщательным обследованием лиц призывного возраста, скорее всего, несостоятельно, более вероятны гендерные особенности иммунного ответа.

Распространенность АР в России составляет до 10–15% в разных регионах страны. Заболевание начинает развиваться после 3 лет, когда происходит трансформация иммунного ответа и появляется сенсibilизация к аэроаллергенам.

Не являясь инвалидизирующими и высоколетальными заболеваниями, АР и БА существенно снижают качество жизни пациентов,

ограничивают социальную активность, влияют на выбор профессии. Дети с АР и БА хуже успевают в школе из-за пропуска занятий и снижения когнитивных функций в момент обострения АЗ. Полное купирование их симптомов является первоочередной задачей терапии и способствует полноценному развитию ребенка.

В настоящее время АР и БА рассматриваются как сочетанное воспаление дыхательной системы с общим патогенетическим механизмом. Концепция «единых дыхательных путей» подчеркивает высокую вероятность перехода АР в астму, необходимость комплексного одновременного лечения этих заболеваний и достижения контроля БА и АР.

## **Этиология аллергических болезней органов дыхания в детском возрасте**

Этиологической причиной БА и АР традиционно считают аэроаллергены, которые подразделяются на «outdoor» – внедомашние (пыльца деревьев, злаков, сорных трав, наружной плесени) и «indoor» – внутридомашние (клещи пыли, аллергены животных, внутренней плесени). В возрасте до 3 лет в развитии АЗ дыхательных путей играют роль пищевые аллергены (преимущественно коровьего молока и куриного яйца), далее нарастает роль аллергенов домашних животных и клещей пыли. В детском возрасте обычно дебютирует сенсибилизация к пыльцевым аллергенам при сохранении важной роли внутридомашних аллергенов. Роль пищевых аллергенов уменьшается с возрастом на фоне приобретения естественной толерантности.

У пациентов подросткового и взрослого возраста наиболее значимыми аллергенами остаются клещи домашней пыли, пыльца растений, аллергены кошки, собаки, плесени рода *Alternaria*.

Крупные европейские исследования (MEDALL) показывают отсутствие региональных особенностей широко распространенных видов

аллергенов (клещи пыли, кошки, злаковые травы). Региональные особенности обусловлены пыльцевыми аллергенами, характерными для данной климатической зоны. Прослеживается общая закономерность – длительная экспозиция аллергена у пациентов существенно повышает риск трансформации ринита в астму. В Европе наиболее прогностически неблагоприятной считается сенсibilизация к клещам домашней пыли и животным. Однако в южных регионах или у пациентов с полисенсibilизацией к пыльце растений за счет длительного сезона цветения растений риск развития БА становится высоким. С позиций молекулярной аллергологии поливалентная сенсibilизация, особенно к минорным компонентам, является предиктором развития БА.

## **Основные позиции патогенеза болезней органов дыхания у детей**

Фенотипический подход к патогенезу:

Ринит у детей, ассоциированный с IgE, – АР.

БА:

- атопическая (Th2-ассоциированная);
- аллергическая;
- эозинофильная;
- аспириновая;
- у детей с ожирением;
- физического усилия;
- вирус-ассоциированная.

### **Определения**

АР – заболевание, проявляющееся иммунологически обусловленным (IgE-ассоциированным) воспалением слизистой полости носа, ринореей, чиханием, заложенностью и нарушением обоняния.

БА – гетерогенное заболевание, характеризуется наличием хронического воспаления бронхов и проявляется симптомами одышки, кашля, стеснения в груди и явлениями обратимой бронхиальной обструкции спонтанно или под действием терапии.

Патогенез БА достаточно сложен. Гетерогенность воспаления подразумевает воспаление с участием многих клеток, неодинаковых у разных пациентов. Подобные группы, сформированные по демографическим, клиническим или патогенетическим характеристикам, получили название «фенотипы БА».

У детей преобладает фенотип аллергической БА с ранним началом. Этот фенотип ассоциирован с ИЛ-13 и ИЛ-5. Обычно в этом случае есть связь с аллергией и атопией. Аллергическая БА сочетается с АР, пищевой аллергией. Характеризуется эозинофильным воспалением бронха и носа, маркерами этого процесса являются: специфический IgE, эозинофилы мокроты и сыворотки, периостин, азот выдыхаемого воздуха (FeNO).

Соответственно, АР и аллергическая БА с ранним началом объединены общностью механизма воспаления. Основным при этих двух нозологических формах является I тип иммунологической реакции по Кумбсу. Первичное попадание и распознавание аллергена у большинства пациентов происходят субклинически. Протеиновые молекулы аллергенов попадают на покровные ткани организма, где подвергаются распознаванию и фагоцитозу антигенпрезентирующими клетками. Фагоциты поглощают аллерген и предоставляют Т-зависимый эпитоп антигена совместно с молекулами гистосовместимости II типа (МНС II) клеткам, имеющим TCR-рецептор (CD3<sup>+</sup>, Т-хелперы). Активированные этим сигналом Т-хелперы начинают продуцировать цитокины IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. В-зависимый эпитоп аллергена одновременно распознается BCR-рецептором лимфоцита. CD19<sup>+</sup> лимфоцит, специфически распознающий антиген, в присутствии ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-4 и при взаимодействии с Th2-лимфоцитом через рецептор CD40L приобретает способность к синтезу IgE.

Реализуя свои биологические эффекты, цитокины стимулируют В-клетки к пролиферации и дифференцировке в плазматические клетки, которые являются основными продуцентами IgE. Синтезированный IgE соединяется с мембраной тучной клетки, базофилом, имеющим специализированный высокоаффинный рецептор к IgE – FcεRI, или с низкоаффинным рецептором CD23<sup>+</sup> – FcεRII, который расположен на мембранах В-лимфоцитов, эозинофилов, Т-лимфоцитов. При повторном попадании аллергена происходит его связывание с IgE, адсорбированным на мембране, изменяется конфигурация ионного канала, происходит дегрануляция тучной клетки, развивается аллергическая реакция.

Тучная клетка синтезирует и выбрасывает лейкотриены, гистамин и другие медиаторы, которые посредством хемотаксиса привлекают эозинофилы, Т-лимфоциты, макрофаги в слизистую дыхательных путей. Затем происходит повышение проницаемости сосудов, что объясняет местный отек эпителия, и фиксация лейкоцитов на эндотелии сосудов клеток. Ключевые цитокины на этом этапе – ИЛ-4, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>. Процесс заканчивается трансмембранной миграцией воспалительных клеток под действием С-С хемокина. В дальнейшем преобладают процессы пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток, приводящие к ремоделированию и гиперреактивности бронха. Важно понимать, что при БА происходят морфологические изменения citoархитектуры органа. На ранних этапах изменения происходят в основном в структуре эпителия и проявляются его повреждением, отеком, воспалительным диапедезом эозинофилов и тучных клеток с дальнейшей гиперплазией бокаловидных клеток и утолщением базальной мембраны за счет отложения под ней коллагена и других структурных белков. На поздних этапах и в тяжелых случаях наблюдается тенденция к нарастанию процессов атрофии эпителия и замещения специализированной ткани соединительнотканной, к увеличению доли гладкомышечных клеток в стенке бронха (Национальная программа БА у детей). Современные методы терапии при БА в основном применяются

именно при аллергическом фенотипе БА, при этом отмечается хороший эффект глюкокортикостероидов (ГКС), блокаторов лейкотриенов, IgE, ИЛ 5 и антигенспецифической терапии (АСИТ).

Аспириновая БА связана с нарушением в метаболизме арахидоновой кислоты, эндотипически БА относится к Th2-фенотипу, но роль IgE не является основной. У пациентов вследствие генетических нарушений образуются избыточные количества лейкотриенов C4, D4, E4. Триггерами гиперпродукции арахидоновой кислоты при данном фенотипе могут быть вирусные инфекции, обсуждается роль *S. aureus*, но основным пусковым фактором является прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), блокирующих циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). Эндотип характеризуется триадой «полипы носа, непереносимость НПВС, астма». Фенотип трудно поддается терапии, высокая эозинофилия мало связана с IgE-зависимым механизмом. Воспаление подавляется высокими дозами ГКС, ингибиторами лейкотриенов, выработкой оральной толерантности к НПВС. Рекомендовано применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2. К этому типу астмы близок гиперэозинофильный фенотип, редко встречающийся у детей.

Астма, связанная с физической нагрузкой, – особый фенотип БА, при котором наряду с воспалением в патогенезе особую роль играют осмотический отек экстрацеллюлярного пространства, выход воды из клетки и повышение внутриклеточной концентрации ионов, что вызывает рилизинг воспалительных медиаторов из тучной клетки, эозинофилов, нейтрофилов. Описаны сосудистые парасимпатические реакции после стимуляции нагрузкой и холодным воздухом. Основными медиаторами являются IL-8, лейкотриены, хемокин CCL5 RANTES (egulated on activation, normal T cell expressed and secreted).

Астма, связанная с ожирением, относится к неаллергической БА, редко встречается у пациентов в детском возрасте. Избыточный вес при аллергической астме не может быть основанием для отнесения БА к неаллергической, связанной с ожирением.

Вирус-индуцированная БА выделяется как клинический фенотип для пациентов, у которых обострения связаны с эпизодами вирусных инфекций: некоторые виды вирусов (риновирусы, RCV) через рецепторы неспецифического иммунитета и молекулы ICAM способны специфически вызывать гиперпродукцию воспалительных цитокинов и повреждение эпителия бронхов. Однако специфических признанных маркеров этого состояния нет. Имеются работы, посвященные нейтрофильному механизму астмы в этом случае и гиперпродукции провоспалительных цитокинов, но триггерная роль вирусов актуальна для всех пациентов с БА. Более половины всех обострений у детей с классической сезонной БА связано с ОРВИ. Дети раннего возраста, имевшие обострения, связанные с ОРВИ, в старшем возрасте имеют клиническую картину классической аллергической БА. Поэтому определение данного фенотипа удобно только с клинической точки зрения – для выработки тактики терапии.

## **Классификация аллергических болезней детского возраста**

### **Классификация АР**

В МКБ выделяется рубрика J30 – Вазомоторный и аллергический ринит: Аллергический ринит, вызванный пылью растений (J30.1); другие сезонные АР (J30.2); другие АР (J30.3); неуточненный АР (J30.4). АР наиболее часто классифицируют в соответствии с консенсусом ARIA 2008–2010.

#### ***По характеру течения:***

- интермиттирующий АР (ИАР) – симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году, следующих друг за другом;
- персистирующий АР (ПАР) – симптомы более 4 дней в неделю или более 4 недель в году, следующих друг за другом.

#### ***По степени тяжести*** – в РФ на 3 стадии:

- АР легкого течения – симптомы не влияют на повседневную активность, отмечаются скудные жалобы и симптомы;



- АР среднетяжелого течения – симптомы нарушают сон пациента, препятствуют социальной адаптации и заметно снижают качество жизни, например, мешают учиться.
- АР тяжелого течения – симптомы настолько выражены, что дневная активность практически невозможна, отмечается значительное снижение качества жизни, ночного сна при отсутствии лечения.

Характер течения и степень тяжести взаимно дополняют диагноз. Длительность симптомов АР не связана с их тяжестью. Существуют различные клинические сочетания: ИАР может быть среднетяжелым, если существенно снижает дневную активность и ухудшает сон (например, яркие короткие тяжелые симптомы после эпизодического контакта с животными – тяжелый ИАР), и наоборот, персистировать могут симптомы очень легкие, не снижающие качество жизни.

**По форме: сезонный и круглогодичный.**

АР разделяют на *сезонный* и *круглогодичный* в зависимости от проявления симптомов. Под *сезонным ринитом (САР)* понимают АР, вызванный цветением растений. Основное значение имеют ветроопыляемые растения: деревья, злаковые и сорные травы, наружные плесневые грибы родов *Alternaria* и *Cladosporium*. Сезонный ринит характеризуется яркой клиникой с преобладанием эффектов, опосредованных гистамином: обильная ринорея, зуд, чихание. Как правило, сопровождается конъюнктивитом, длится недолго (соответственно цветению) – обычно 4–6 нед. *Круглогодичный АР (КАР)* персистирует постоянно, не связан с цветением, обычно отмечается у лиц, сенсibilизированных к бытовым и профессиональным аллергенам (клещи рода *Dermatophagoides pteronyssinus et farinae*, эпителий животных, внутренние плесневые грибы родов *Penicillium*, *Mucor*). Клинически ринит проявляется симптомами, связанными с клеточным воспалением, – превалируют назальная обструкция, вязкий назальный секрет, anosmia. Остальная симптоматика присутствует, но выражена менее ярко.

В некоторых регионах, где сезон цветения очень длинный и жалобы у пациентов отмечаются все лето, классифицировать АР по форме

сложно. В полной мере невозможно охарактеризовать полисенсibilизированных пациентов, имеющих жалобы круглогодично с сезонными обострениями.

Классификация часто используется для фенотипической характеристики ринита в клинических исследованиях и реальной практике.

***По стадии: обострение и ремиссия.***

Примеры диагнозов:

Аллергический ринит, легкий интермиттирующий, обострение.

Аллергический ринит, среднетяжелый персистирующий, круглогодичный, ремиссия.

## **Бронхиальная астма**

Астма в МКБ-10 разделена на БА аллергическую (J45.0), неаллергическую (J45.1), смешанную (J45.8) и неуточненную (J45.9).

**Легкая интермиттирующая БА** – приступы болезни возникают эпизодически (менее 1 раза в неделю), короткие обострения. Вне приступа жалоб обычно нет. Ночные приступы болезни возникают редко (не чаще 2 раз в месяц), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (форсированный жизненный объем легких) – в норме.

**Легкая персистирующая БА** – симптомы болезни возникают эпизодически. Обострения редкие, могут нарушать сон больного, угнетать физическую активность. Ночные приступы болезни возникают по меньшей мере 2 раза в месяц,  $ОФВ_1$  или пиковая скорость выдоха (ПСВ) – более 80% от нормы, разброс ПСВ – 20–30%.

**Среднетяжелая персистирующая БА** – симптомы астмы возникают несколько раз в неделю. Обострения нарушают сон больного, снижают физическую активность. Ночные приступы болезни случаются очень часто (чаще 1 раза в неделю).  $ОФВ_1$  или ПСВ снижается до показателей 60–80% от нормальной величины. Разброс ПСВ – более 30%.

**Тяжелая персистирующая БА** – приступы болезни возникают ежедневно. Ночные приступы случаются очень часто. Отмечается ограничение физической активности и социальных функций. ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ составляет около 60% от нормы. Разброс ПСВ – более 30%.

Степень тяжести БА не является стабильным показателем и изменяется под действием терапии. Оптимальным является определение степени тяжести заболевания до начала терапии.

Если пациент уже получает терапию, степень тяжести принято устанавливать исходя из минимального объема терапии, которая позволяет контролировать симптомы у пациента.

Легкая БА контролируется негормональными противовоспалительными препаратами и низкими дозами ИГКС (1–2 ступень по GINA 2017). Среднетяжелая БА требует комбинаций низких и средних доз ИГКС с длительно действующими β-агонистами или ингибиторами лейкотриеновых рецепторов (3 ступень GINA).

Тяжелая астма подразумевает назначение высоких доз ИГКС с длительно действующими β-агонистами или ингибиторами лейкотриеновых рецепторов, добавление М-холинолитиков длительного действия, курсов системных стероидов (4–5 ступень GINA).

Кроме того, есть ряд дополнений к **таблице 1**:

1. Степень тяжести будет определена исходя из самого тяжелого признака, встречающегося у больного.
2. Степень тяжести характеризует только течение заболевания вне обострения. Тяжесть обострения не зависит от тяжести БА. Пациенты с легкой астмой часто имеют очень тяжелые жизнеугрожающие обострения, и наоборот.
3. Степень тяжести изменяется под действием терапии или спонтанно.

**Контроль над БА** – это понятие введено относительно недавно и основано на восприятии пациентом своего заболевания и ответе на терапию. В последние годы консенсусные документы предлагают оценивать течение БА по уровню контроля. БА является хроническим заболеванием, потенциально неизлечимым. Симптомы могут варьировать во

**Таблица 1.** Критерии оценки тяжести приступа БА у детей (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017)

Признаки	Степень тяжести приступа			
	Легкий	Средней тяжести	Тяжелый	Астматический статус
Частота дыхания	Учащено	Выраженная одышка	Сильная одышка	Тахипноз, брадипноз
Участие вспомогательной мускулатуры, втяжение яремной ямки	Нерезко выражено	Выражено	Резко выражено	Парадоксальное торакоабдоминальное дыхание
Свистящее дыхание	Отмечается обычно в конце выдоха	Выражено	Резко выражено	«Немое легкое», отсутствие дыхательных шумов
Частота сердечных сокращений*	Тахикардия	Тахикардия	Резкая тахикардия	Брадикардия
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Вынужденное положение	Отсутствует
Разговорная речь	Сохранена	Ограничена; речь отдельными фразами	Речь затруднена	Отсутствует
Сфера сознания	Иногда возбуждение	Возбуждение	Возбуждение, испуг, «дыхательная паника»	Спутанность сознания, гипоксическая или гипоксически гиперкапническая кома
ОФВ <sub>1</sub> , ПСВ* в % от нормы или лучших значений больного	Более 80%	60–80%	Менее 60% от нормы	Нет возможности исследования
PaO <sub>2</sub>	Нормальные значения	Более 60 мм рт. ст.	Менее 60 мм рт. ст.	Менее 60 мм рт. ст.
PaCO <sub>2</sub>	< 45 мм рт. ст.	< 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.
SaO <sub>2</sub> , %	> 95%	91–95%	< 90%	< 90%

\* Частоту дыхания, сердечных сокращений, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ необходимо определять повторно в процессе терапии.

времени и сохраняться достаточно долго. При скудной клинической картине в межприступный период основную роль играют анамнез и жалобы. Доказана прямая корреляция между количеством жалоб

(симптомов) и степенью тяжести, функцией внешнего дыхания и летальностью. В конце 1990-х гг. появилось понятие «контроль/неконтроль» над симптомами. Смысл понятия – оценка врачом и больным симптомов БА и коррекция объема терапии на основании этой оценки с учетом факторов риска (так называемый менеджмент БА). Причем уровень контроля позволяет оценить текущую ситуацию (например, достаточность терапии), а факторы риска являются предикторами обострений и влияют на изменение объема терапии в большую или меньшую сторону (**табл. 2**).

Для детей младше 5 лет применяют модифицированные вопросы для определения контроля над БА:

- Были симптомы БА больше нескольких минут хотя бы однократно в течение недели?
- Были ли ограничения/усталость из-за астмы на прогулке, при игре, беге?
- Была необходимость в медикаментах для купирования симптомов БА в течение недели?
- Были ночные пробуждения или ночной кашель из-за астмы?

*Оценка рисков обострения (GINA, 2017)*

Все риски обострения делят на несколько групп: модифицируемые, независимые и риски, связанные с побочным действием лекарств и

**Таблица 2.** Оценка уровня текущего контроля с учетом жалоб пациента

Симптомы	Контроль над БА, количество ответов «ДА»		
	Полный	Частичный	Нет
Дневные симптомы чаще 2 р/нед.	Нет	1–2 ответа	3–4 ответа
Ночные пробуждения из-за БА			
Использование короткодействующих дозированных β-агонистов (КДБА) чаще 2 р/нед.			
Ограничение физической активности из-за БА			

недостаточной эффективностью терапии. На тактику влияют в основном первые 2 группы.

Независимые риски (от действия пациента): наличие серьезного обострения в течение последних 12 мес. или течение БА с обострениями, которые требовали госпитализации в отделение интенсивной терапии или интубации.

Модифицируемые риски:

- продолжающийся контакт с аллергеном или курение, в т. ч. пассивное;
- коморбидные заболевания: ожирение, риносинусит;
- неконтролируемые симптомы БА;
- частое использование КДБА (больше 1 баллончика дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) в месяц – 200 доз/мес);
- недостаточная доза ГКС (неправильно подобранная доза, неправильная техника ингаляции, несоблюдение назначений);
- низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> (особенно менее 60% от нормы);
- проблемы комплаентности (психологические препятствия, социальные проблемы, низкий уровень жизни).

Дополнительными предикторами обострения являются высокие значения эозинофилов в крови и мокроте, повышение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе.

При наличии рисков обострения во многих случаях нецелесообразно уменьшать объем базисной терапии.

АР и БА являются клиническими диагнозами и устанавливаются на основании симптомов, жалоб и ответа на терапию.

**Анамнез и жалобы:** для АЗ органов дыхания характерен atopический анамнез. Анамнез наиболее часто указывает на наследственную предрасположенность. Атопические заболевания генетически детерминированы: если у родителей АЗ, то у детей вероятность его развития составляет более 40%. Как правило, в раннем детстве у пациентов есть указания на atopический дерматит, пищевую аллергию, эпизоды бронхообструкции.

Под термином «атопический марш» понимают процесс этапного развития АЗ у пациентов: atopический дерматит – > ринит – > астма. В настоящее время доказано, что в классическом виде марш встречается нечасто, существуют различные сочетания, последовательности и изолированные формы АЗ. Кроме того, atopический дерматит, являясь неоднородным заболеванием, может протекать без IgE-опосредованного механизма.

АР часто не диагностируется и скрывается под маской респираторных инфекций, хронического аденоидита. Аллергический риносинусит вследствие длительного отека и обструкции пазух принимается за гнойный процесс, пациенту назначают антибактериальную терапию. АР может встречаться у детей младшего возраста, особенно с симптомами пищевой аллергии. Всегда следует обращать внимание на «беспричинную» заложенность носа, утреннее чихание и зуд в носу, учащение ринитов в теплое время года, появление симптоматики после контакта с причинным аллергеном.

Основные жалобы при АР обусловлены действием гистамина и включают в себя ринорею с серозным отделяемым, зуд носа, неба, глотки, глаз, чихание, потирание носа («аллергический салют»).

Дополнительные симптомы развиваются при действии медиаторов поздней фазы аллергического ответа. Внешняя симптоматика – результат действия лейкотриенов, эозинофильного воспаления, клеточной инфильтрации слизистой носа. К таким симптомам относят заложенность носа с нарушением дыхания, снижение обоняния.

К симптомам, которые часто сопутствуют назальной симптоматике, относят аллергический конъюнктивит. При сезонном рините он сопровождается АР в подавляющем большинстве случаев, проявляясь зудом, жжением, чувством песка в глазах, местной гиперемией конъюнктив и отеком век.

Дополнительно часто встречаются кашель (постназальный затек), боли, шум в ушах и снижение слуха (тубоотит и дисфункция евстахиевой трубы из-за сильного отека полости носа). В настоящее время с отеком носа связывают синдром обструктивного ночного апноэ.

Заложенность носа и постоянный секрет, стекающий по задней стенке глотки, вызывают у пациентов чувство першения, покашливания, постназального затека.

Форма АР оказывает значительное влияние на ежедневную симптоматику.

**Клинический фенотип сезонного АР (САР)** – более яркий, связан с выделением гистамина и проявляется сосудистыми реакциями, зудом, серозным отделяемым. Симптомы четко связаны со временем цветения растений, повторяются ежегодно и купируются самостоятельно после прекращения полликации анемофильных (ветроопыляемых) растений. Часто АР сопровождается симптомами острого аллергического конъюнктивита. САР традиционно усиливается в сухую ветреную погоду, перед дождем и грозой из-за ионизации пыльцы растений. Во время и после дождя, около моря симптомы САР слабеют.

**В клинике круглогодичного АР (КАР)** превалирует симптоматика, характерная для поздней фазы аллергического ответа: заложенность носа, явления местного отека, аносмии. Темные круги под глазами обусловлены отеком и нарушением венозного оттока из вен носа – типичный симптом при КАР. При персистирующем течении заболевания и постоянном контакте с аллергеном зуд и серозное отделяемое практически не встречаются, острый конъюнктивит не характерен. Заболевание не имеет четкой сезонной симптоматики, отмечается некоторое ухудшение в холодное время года из-за вирусных инфекций и усиления размножения клещей с началом отопительного сезона.

## **Инструментальная диагностика АР**

При осмотре пациента ЛОР-врачом проводится передняя риноскопия. При обострении сезонного ринита выявляются значительное количество водянистого секрета, отек носовых раковин, гиперемия слизистой. При круглогодичном рините – серый или цианотичный цвет слизистой, «мраморность» (симптом Воячека).



Инструментальные методы визуализации служат для уточнения диагноза и исключения анатомической патологии полости носа (рентгенография, компьютерная томография, эндоскопия полости носа). Специфическим анализом является риноцитограмма – для АР характерно повышение содержания эозинофилов до 10% (РААКИ, Федеральное руководство, 2013).

### **Лабораторная диагностика**

Лабораторная диагностика АЗ органов дыхания позволяет уточнить характер заболевания. Тестов, патогномичных для БА и АР, нет. В настоящее время выбор маркеров, которые были бы характерны исключительно для воспаления при БА или АР, затруднителен.

Лабораторная диагностика АЗ дыхательных путей направлена на определение этиологической причины заболевания. Существует ряд тестов, позволяющих уточнить сенсibilизацию. Они делятся на 2 группы: тесты *in vivo* и *in vitro*.

Тесты *in vivo* выполняются в условиях аллергологического кабинета квалифицированным персоналом. Наиболее употребительны в детском возрасте кожные пробы (**прик-тесты**) с натуральными экстрактами аллергенов. Их преимущества – простота выполнения, относительная дешевизна, наглядный результат. Кожные пробы не выполняют при активном течении обострения, в сезон цветения растений, при приеме антигистаминных препаратов, распространенном кожном процессе.

Тесты *in vitro* – определение уровня цитокинов воспаления в крови. В основном применяют скрининговые методы для определения направленности воспаления и специфические методы, уточняющие этиологический фактор.

**«Фадиа топ»** – наиболее часто встречающиеся в Европе специфические IgE в одном миксте (пыльца луговых и сорных трав, деревьев, клещ домашней пыли, шерсть кошки, собаки, перхоть лошади).

Измеряется количественно. Является предпочтительным скрининговым методом.

«**Фадиа топ инфант**» – смесь аллергенов, вызывающих АЗ у детей (белок яйца, молоко, арахис, клещи домашней пыли, шерсть кошки, шерсть собаки, пыльца деревьев, злаковых). Рекомендуется для скрининга в возрасте 0–4 лет.

**Определение уровня общего IgE** – тест позволяет уточнить количество иммуноглобулина в крови. У детей из-за низкой скорости синтеза IgE и преимущественной моносенсibilизации при небольшом стаже заболевания часто бывает ложноотрицательным. Не рекомендуется для скрининга.

**Определение уровня специфического IgE** – тест уточняет этиологическую причину гиперчувствительности, выполняется к определенным группам аллергенов.

**Определение уровня эозинофильного катионного белка (ЭКБ)** – дополнительный метод обследования. Показатель коррелирует с содержанием эозинофилов в сыворотке и на слизистой дыхательных путей. Уровень ЭКБ повышается при обострении БА эозинофильного фенотипа. Может использоваться в динамике как дополнительный метод контроля аллергического воспаления. Применение ограничено из-за неоднородности воспаления при БА.

**Обнаружение эозинофилов в назальном мазке и мокроте** – дополнительный метод, позволяющий судить о наличии воспаления в слизистой дыхательных путей. Уровень эозинофилов не является постоянным признаком, т. к. воспаление при БА и АР гетерогенно и может быть представлено другими клеточными элементами.

Тесты, не рекомендованные для диагностики АР и БА, – определение уровня IgG к специфическим аллергенам, биорезонансная диагностика.

## **Клиника БА**

Клиника БА складывается главным образом из явлений рецидивирующей обратимой бронхиальной обструкции. Наиболее типичными

жалобами являются приступообразный кашель с ухудшением в вечернее и ночное время, одышка с затруднением выдоха, стеснение в груди, чувство нехватки воздуха, wheezing – сухие, «музыкальные» хрипы, слышные без фонендоскопа.

Диагноз БА более вероятен при развитии симптоматики внезапно («на фоне полного здоровья») после контакта с аллергеном, при смехе, вдыхании холодного воздуха.

При развитии бронхообструктивного синдрома (БОС) на фоне ОРВИ у детей старше 4 лет БА – самый вероятный диагноз, особенно если ранее были похожие эпизоды. Спонтанный БОС с wheezing практически безошибочно указывает на БА.

В соответствии с классификацией бронхолегочных заболеваний (Геппе, Мизерницкий, 2010), пациентам раннего возраста с 2–3 эпизодами БОС ставят диагноз рецидивирующего бронхита, однако эти пациенты должны быть под тщательным наблюдением. После выделения группы риска по развитию БА у пациентов с 4 и более БОС в год в возрасте до 3 лет применяется индекс API (Asthma Predictive Index) (табл. 3).

Развитие БА вероятно при наличии 1 большого критерия или 2 малых, причем пищевая аллергия в разное время относилась к разным категориям критериев, и первоначально АР не относился к критериям API. У детей с положительным API в 4–10 раз выше вероятность развития БА в возрасте 6–13 лет. Основная ценность API заключается в том, что он позволяет пересмотреть диагноз и направить диагностический поиск по альтернативному пути, спрогнозировать

**Таблица 3.** Индекс API (Asthma Predictive Index)

Большие критерии	Малые критерии
Астма у родителей	Пищевая аллергия (доказанная) Аллергический ринит
Атопический дерматит	4% эозинофилов крови ( $0,3 \times 10^9/\text{л}$ )
Чувствительность к аэроаллергенам (доказанная)	Свистящие хрипы без ОРВИ

благоприятный исход обструкций. В настоящее время признается, что 95% пациентов с отрицательным API не страдают БА в старшем возрасте (GINA, 2017).

### **Клинический осмотр пациента**

При осмотре у пациента наблюдаются тахипноэ, возможное удлинение выдоха, эмфизема грудной клетки с перкуторным характером звука, дыхание жесткое, шумное, на выдохе выслушиваются сухие «музыкальные» хрипы. В тяжелых случаях могут отмечаться признаки дыхательной недостаточности – акроцианоз, бледность, тахикардия, вынужденная поза – ортопноэ.

Необходимо отметить, что полная классическая картина БА характерна только для острого приступа. Часто на приеме единственная жалоба, предъявляемая пациентом, – это приступы кашля при скудной клинической картине и отсутствии хрипов, что не исключает диагноза БА.

Клиническая картина БА вариабельна, зависит от возраста и сенсibilизации пациента. В 2008 г. предложена классификация клинических фенотипов PRACTALL, учитывающая эти различия. Выделяют 4 возрастные группы детей: с 0 до 2 лет, с 3 до 5 лет, с 6 до 12 лет и старше. Основной идеей является выделение характерных черт и этиологических причин персистирования заболевания. Выделены виды БА: аллерген-индуцируемая, вирус-индуцируемая, связанная с физическим усилием и БА неуточненной этиологии. Маркеры воспаления в консенсусе PRACTALL не рассматриваются. Несовершенство подобного подхода заключается в том, что у одного и того же больного в зависимости от возраста или от сезона обострения могут быть зависимы от вирусов, провоцироваться нагрузкой или аллергенами. Деление по возрасту достаточно условно, дети могут иметь симптоматику, не характерную для своей возрастной группы, вследствие индивидуальных особенностей сенсibilизации и типа воспаления.

### *Клинические группы по PRACTALL 2008*

У детей 0–2 лет главный критерий диагноза – персистирование симптомов БОС на протяжении большинства дней недели при исключении других причин обструкции. У детей с интермиттирующими симптомами на фоне вирусных инфекций тяжесть заболевания определяется исходя из потребности в ГКС.

У детей 2–6 лет наиболее частый клинический фенотип БА – персистирующие БОС на фоне вирусных инфекций. Между приступами клиническая симптоматика обычно не отмечается. У этих пациентов также наблюдается БОС, индуцируемый физической нагрузкой, сменой, неспецифическими триггерами.

У детей 6–12 лет сохраняются клинические проявления обструкции на фоне вирусных триггеров и одновременно появляются классические приступы, имеющие четко обозначенную причинность (сезонность, контакт с аллергеном). К возрасту 5–6 лет у детей формируется определенный иммунологический опыт, вирусные инфекции развиваются так же часто, как у взрослых – 1–3 эпизода в год. Основная тяжесть состояния и персистирование симптомов обусловлены аллерген-индуцируемыми приступами. У подростков старше 12 лет астма в основном носит четко очерченный характер, зависит от типа сенсibilизации. Часто на подростковый возраст приходится дебют БА. Преобладает аллергическая БА, но возможно появление неатопической БА. У пациентов в этом возрасте отмечаются низкий уровень социального контакта с врачом и родителями, низкая комплаентность. Подростки часто не предъявляют жалобы или, наоборот, аггравируют их. В качестве протестного поведения и способа самоутверждения встречаются курение табака, курительных смесей и вдыхание жидкостей с помощью кальянов и электронных сигарет (вейпинг), что негативно сказывается на уровне контроля над БА и влияет на эффективность проводимой терапии.

Фенотипирование у детей должно основываться не только на клинических характеристиках, но и на изучении иммуногенетических данных и определении маркеров воспаления.

## **Триггеры обострения БА и АР**

Триггерами обострения АЗ могут быть специфические и неспецифические факторы. Специфические факторы запускают основные патогенетические механизмы посредством иммунного ответа.

В зависимости от разрешающего фактора специфическим триггером могут быть аллергены для аллергической БА (они вызывают специфическую дегрануляцию тучной клетки и запускают каскад аллергической реакции), ацетилсалициловая кислота и НПВС – для аспириновой БА.

К неспецифическим триггерам относят воздействия, которые способны активировать хроническое воспаление и индуцировать обострения: вирусы, табачный дым, физическая нагрузка, смех, холод. Общим для всех триггерных механизмов является повреждение эпителия, выход хемоаттрактантов с последующей активацией и миграцией воспалительных клеток на слизистые.

Неспецифические триггеры вызывают обострение независимо от сенсibilизации, что объясняет вирус-индуцированный фенотип у пациентов с пыльцевой и пищевой сенсibilизацией в раннем возрасте, когда частота респираторных вирусных инфекций максимальна.

## **Характерные черты течения аллергических заболеваний в зависимости от сенсibilизации**

Важно отметить, что обострения АЗ, вызванных специфическими триггерами, имеют характерные черты, и поэтому их клиническая картина позволяет предположить диагноз БА и АР и сделать прогноз относительно их течения.

АЗ, вызванные бытовыми аллергенами, преимущественно развиваются в холодное время года, что связано с большим пребыванием человека в помещении, где находятся аллергены домашней пыли. Домашняя пыль имеет сложный состав, в который входят пироглифные клещи, растительные органические частицы, споры плесневых грибов,

шерсть и выделения животных, тараканов. С началом сезона отопления начинается половое размножение клещей (*Dermatophagoides pteronyssimus* и *Dermatophagoides farina*), резко увеличивается их численность, что вызывает обострение у пациентов со специфической аллергией. К местам излюбленной локализации паразитов относятся постель (подушки, одеяла, матрасы), мягкая мебель, ковры, на которых остаются чешуйки слущенного эпидермиса человека и животных, ими питаются пироглифные клещи. Симптомы БА и АР появляются после уборки, контакта с мягкой мебелью, книгами, пером подушки, ковровыми покрытиями (особенно несъемными). Течение вялое, персистирующее, с обострениями, провоцируемыми вирусными инфекциями. БА и АР, вызванные эпидермальными аллергенами, могут протекать аналогично рассмотренному выше круглогодичному течению БА при постоянном содержании животных и иметь яркие интермиттирующие симптомы при эпизодическом контакте.

АЗ с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам имеет четкую яркую клинику, связанную с выбросом гистамина после контакта с пылью растений. Наиболее частой причиной поллиноза является пыльца ветроопыляемых растений. Характерна четкая этапность приступов у пациентов в зависимости от месяца цветения. Для средней полосы РФ с середины весны начинается поллинизация букоцветных деревьев (береза, лещина, дуб), с мая по июнь – пик для злаковых трав (ежа, тимофеевка, овсяница, мятлик, райграс), в конце лета – начале осени цветут сорные (полынь, лебеда, на юге – амброзия). Связь повторной симптоматики со временем цветения позволяет поставить предварительный диагноз и прогнозировать сроки базисной терапии, учитывая риски сезонных обострений.

Споры плесневых грибов вызывают АЗ в 10–20% случаев. Все плесневые аллергены условно можно разделить на внешние и внутренние. К наиболее распространенным грибковым аллергенам относятся грибы семейств *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*. *Alternaria*, *Cladosporium* могут находиться снаружи дома – на деревьях, овощах,

сгнивших листьях, либо внутри между рамами, в ваннных комнатах, в перекрытиях в условиях высокой влажности (более 50%). Пик спорообразования плесневых наружных грибов – конец лета – начало осени. Жалобы могут быть типичными для сезонных АЗ.

У пациентов с сенсбилизацией к *Aspergillus*, *Penicillium* появляются симптомы после пребывания в подвальных помещениях, при контакте с пораженными овощами, книгами. Симптоматика будет характерна для круглогодичных АЗ.

### **Инструментальная диагностика**

Инструментальная диагностика АЗ органов дыхания сводится к двум задачам: определение степени нарушения функции органа и исключение анатомических нарушений и альтернативных диагнозов.

Диагноз АР является клиническим и требует осмотра полости носа ЛОР-врачом и консультации аллерголога.

- 1.** Передняя риноскопия – типичным является обнаружение яркой слизистой при остром процессе и явлений атрофии, цианоза, вязкого секрета при круглогодичном АР. При одновременном взятии мазка со слизистой носа при активном АР выявляют эозинофилию более 10% в поле зрения.
- 2.** Рентгенологическое исследование полости носа и околоносовых пазух (ОНП) и компьютерная томография полости носа и ОНП применяются для исключения анатомической патологии, полипов носа.
- 3.** Передняя риноманометрия – метод основан на измерении давления при активном дыхании через нос у пациентов. Позволяет динамически достоверно количественно оценить эффект от терапии. Препятствиями для применения методики являются редкость оборудования и отсутствие возрастных норм.
- 4.** Эндоскопическое исследование полости носа. Аппликационная проба с раствором адреналина гидрохлорида 0,1% для демонстрации обратимости назальной обструкции.



5. Провокационный назальный тест используется при отрицательных кожных пробах и клинической картине типичного АР.

## **Бронхиальная астма**

Основными методами, которые широко применяются при диагностике БА для исследования функции внешнего дыхания, являются спирометрия и пикфлоуметрия. Это обусловлено относительной простотой оборудования и практически отсутствием противопоказаний к проведению исследования.

Показания:

- диагностика заболеваний, протекающих с ограничением воздушного потока;
- дифференциальная диагностика обструктивных и рестриктивных заболеваний;
- определение уровня и степени ограничения потока.

Противопоказания:

- возраст до 5 лет (неспособность выполнять осмысленный дыхательный маневр);
- состояния, при которых противопоказано форсированное дыхание (не менее чем на 2 нед. при пневмотораксе, полостных и офтальмологических операциях);
- кровохаркание,
- приступ, тяжелая БА или кашель, мешающий выполнить дыхательный маневр.

**Пикфлоуметрия** – метод механической фиксации пиковой скорости выдоха относительно единицы времени (л/с). Методика предназначена для самоконтроля степени обструкции в домашних условиях. Очень зависима от усилия пациента в начале выдоха (норма – более 80%).

**Спирометрия** – метод исследования дыхательных объемов (кривая «поток – объем – время») у пациентов при выполнении дыхательных движений и волевых маневров. Наиболее стабильными и

воспроизводимыми для оценки наличия и степени бронхиальной обструкции являются  $ОФВ_1$  (анг. FEV<sub>1</sub>) и индекс Генслара ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) – отношение этого показателя к форсированному жизненному объему легких (FVC).

ФЖЕЛ – максимальный объем, который можно выдохнуть после максимального вдоха, а  $ОФВ_1$  – это максимальная скорость выдоха за первую секунду маневра ФЖЕЛ.

Патогенетический механизм обструкции при БА – это сужение мелких бронхов, приводящее к ограничению выдоха и повышению воздушности легких, следовательно, все исследуемые показатели будут отражать этот феномен. При обструкции у детей  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ – <90% за счет более медленного изгнания воздуха через спазмированные бронхи.

$ОФВ_1$  – наиболее воспроизводимый спирографический показатель, его изменение хорошо коррелирует с тяжестью обструкции и снижается также при ХОБЛ, эмфиземе, муковисцидозе (табл. 4).

ФЖЕЛ снижается при рестрикции: фиброзе, ателектазе, плевральном выпоте, нарушении иннервации межреберных мышц.

Существует правило, что **скорость снижения  $ОФВ_1$  при обструкции опережает ФЖЕЛ, а при рестрикции  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ снижаются симметрично.**

Из важных показателей спирограммы необходимо отметить среднюю объемную скорость выдоха –  $СОС_{25-75}$ . Показатель является более

**Таблица 4.** Классификация тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции (клинические рекомендации по спирометрии)

Тяжесть обструктивных нарушений	Изменения $ОФВ_1$ , % от исходных значений
Легкая	До 70
Умеренная	69–60
Среднетяжелая	59–50
Тяжелая	49–35
Крайне тяжелая	< 35

чувствительным, чем ОФВ<sub>1</sub>, и позволяет диагностировать обструкцию у детей на более ранних стадиях. Недостатками спирометрии являются меньшая воспроизводимость и больший нормальный разброс значений.

При подозрении на БА всегда следует проводить пробу с бронхолитиком короткого действия (сальбутамол). Вариабельность обструкции при БА оценивается как разница в % между пробами. Увеличение ОФВ<sub>1</sub> >12% от исходных значений подтверждает вариабельность бронхиальной обструкции.

Для оценки вариабельности во времени применяют динамическое исследование дыхательных объемов. С 2017 г. GINA дополнила стратегию ведения БА регулярной оценкой спирометрии. Причиной послужили исследования, показывающие, что персистирующие симптомы БА у детей ведут к снижению функции легких во взрослом возрасте.

### **Современная стратегия динамической спирографии:**

- 1.** Определение функции легких на момент **начала терапии.**
- 2.** По возможности через 1 мес. – повторно для оценки вариабельности на фоне лечения.
- 3.** Контроль через **3–6 мес.** – определение индивидуальной нормы.
- 4.** Контроль **1 раз в год** или чаще, если есть факторы риска.

Пациентам, которым спирография недоступна рутинно (социальная незащищенность и проживание в отдаленных районах), исследование рекомендовано выполнять при любой возможности.

Показатели, доказывающие вариабельность бронхиальной обструкции при динамической спирографии и пикфлоуметрии:

- для детей усиленные суточные колебания ПСВ – >13% (суточная амплитуда x 100 / среднее суточное показание);
- увеличение ОФВ<sub>1</sub> >12% и >200 ml (или ПСВ >20%) от исходного уровня через 4 нед. противовоспалительной терапии при отсутствии респираторной инфекции;

- после теста с физической нагрузкой снижение ОФВ<sub>1</sub> > 12% или ПСВ > 15%;
- для детей различия в ОФВ<sub>1</sub> > 12% или в ПСВ > 15% между визитами, включая респираторные инфекции.

Другие методики инструментального обследования являются дополнительными и будут рассмотрены кратко.

**Рентгенография** органов грудной полости / компьютерная томография грудной полости – дополнительные методы, позволяющие исключить органические причины обструкции дыхательных путей. Для БА характерны отсутствие очаговой симптоматики, повышение воздушности легочной ткани, проявляющееся в усилении легочного рисунка, тенденции к горизонтальному расположению ребер и пр.

**Бодиплетизмография** – метод основан на анализе спирографических показателей и механических колебаний грудной клетки, позволяет проанализировать остаточные объемы легких и выявить эмфизему и скрытую обструкцию. Метод более чувствительный, чем спирографический, но требует наличия сложного оборудования (герметичной камеры с пневмотахографом).

## Дифференциальная диагностика аллергических болезней органов дыхания у детей

### Аллергический ринит

Упрощенный диагностический алгоритм состоит в первоначальной диагностике состояния, клинически соответствующего АР и проявляющегося чиханием, заложенностью носа, серозно-слизистыми выделениями, снижением обоняния. Далее пациенты направляются к ЛОР-врачу для проведения риноскопии, одновременно определяется этиология ринита с помощью кожных проб или определения сывороточного специфического IgE. При положительном обследовании

**Таблица 5.** Дифференциальный диагноз АР

Патологическое состояние	Клиника	Диагностика
Анатомические дефекты перегородки носа	Односторонняя заложенность, скудный ринит без зуда и чихания. Стабильные жалобы без сезонных ухудшений	Передняя риноскопия, рентгенографические методы исследования
Ринит с гиперэозинофильным синдромом	Тяжелая заложенность, переносимость НПВС (необязательно), неаллергическая астма, anosmia	Низкие или отрицательные SigE, >20% эозинофилов в риноцитогамме, отрицательные провокационные пробы и отсутствие связи с аллергеном
Вазомоторный ринит	Ринит без зуда. Персистирующие симптомы. Непостоянные жалобы, нет ответа на терапию ИГКС и антигистаминными препаратами	Осмотр ЛОР-врачом

диагноз АР подтверждается, при отрицательном необходимо рассмотреть возможность состояний, приведенных в **таблице 5**.

### **Редкие аллергические заболевания, протекающие с синдромом кашля**

**Аллергический альвеолит** относится к интерстициальным болезням легких, в его основе лежат механизмы иммунного воспаления паренхимы легких III–IV типа по Джелу и Кумбсу. Ключевую роль играют образование комплексов IgG и повреждение альвеол. Первоначально описан как профессиональная патология: «легкое птичника», «легкое фермера» и т. п. Основными этиологическими факторами у детей являются аллергены плесени (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cryptostroma corticale*), птиц (голуби, волнистые попугайчики), термофильные актиномицеты почвы. Заболевание наблюдается у лиц с atopическим анамнезом. Выделяют острое, подострое и первично хроническое течение. Дебютирует обычно с одышки, неспецифической слабости, позже с усилением воспаления может наблюдаться цианоз, иногда лихорадка. При хроническом течении заболевание

носит волнообразный характер, симптоматика усиливается обычно через 4–8 ч после контакта с аллергеном, сопровождается рецидивами одышки при достаточно постоянном малопродуктивном кашле. Хроническая гипоксия гораздо более выражена, чем при БА, могут быть изменения ногтей, пальцев, что исключительно редко встречается при обструктивных болезнях («часовые стекла», «барабанные пальцы»). Клинически над легкими скудная симптоматика: ослабление дыхания, хрипы влажные, крепитирующие, тихие. Важная роль принадлежит рентгенологическому обследованию – выявляются мелкоочаговые тени, чередующиеся с участками повышенной прозрачности и неравномерного вздутия легочной ткани (легкое по типу «матового стекла»). Спирография на начальных этапах проявляется равномерным снижением ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, затем начинают преобладать рестриктивные нарушения (↓ ЖЕЛ). Лабораторная диагностика – определение специфических IgG к этиологически важным аллергенам (обычно очень высокий титр), ухудшение и нейтрофильный лейкоцитоз после провокации с аллергеном (IgE-тип сенсибилизации тоже может присутствовать, но не является основным). При хроническом течении рекомендованы системные стероиды – 1 мг/кг/сут по преднизолону на несколько недель с возможным переходом на ИГКС.

**Эозинофильная пневмония Леффлера** – достаточно часто встречающееся АЗ, проявляющееся появлением летучих очаговых теней на рентгенограмме, состоящих из клеточных инфильтратов (преимущественно представлены эозинофилами). Клиническая симптоматика – появление кашля, БОС, иногда субфебрильной лихорадки после массированного контакта с аллергеном. В гемограмме и мокроте обнаруживается большое количество эозинофилов.

Этиология разнообразна: эозинофильная пневмония может быть связана с IgE-ассоциированной БА на ингаляционные аллергены, реже встречаются паразитозы, аспергиллез, лекарственная гиперчувствительность, идиопатические гиперэозинофильные синдромы.

**Таблица 6.** Дифференциальный диагноз

Заболевание	Типичные клинические черты	Инструментальная диагностика	Лабораторная диагностика
БА	Атопический анамнез. АтД и АР в дебюте. Обратимость симптомов. Ночной приступный сухой кашель, сезонные обострения, хороший эффект на КДБА	Спирография: ↓ОФВ <sub>1</sub> ; ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, отсутствие очаговых теней на рентгенограмме	Повышение IgE сыворотки, положительные прик-тесты. Эозинофилия в мокроте и крови
Аномалия развития легких	Нет аллергического анамнеза. Продуктивный кашель. Нет явлений обратимости на фоне КДБА. Часто отхождение гнойной мокроты	Возможны локальные изменения на рентгенограмме. Феномены при проведении бронхоскопии, компьютерной томографии: спирография – редкая обструкция. Проба с сальбутамолом отрицательная	Неспецифичная. Отрицательные аллергологические обследования
Синдром постназального затека	Влажный отхаркивающий единичный кашель, больше утром, возможен ринит. Всегда без физических изменений в легких и нарушения общего состояния	При риноскопии – слизистое отделяемое в полости носа и пазух, возможен аденоидит у детей	Неспецифичная. Отрицательные аллергологические обследования (при кашле на фоне АР – положительные прик-тесты)
Неврозоподобный синдром	Короткий отрывистый кашель, поперхивание, «лающий», с разнообразными оттенками. Никогда не бывает ночью. Усиливается во время стрессовых реакций	Нормальная спирография и данные рентгенологического обследования. При осмотре ЛОР возможны явления неспецифического ларингофарингита	Неспецифичная. Отрицательные аллергологические обследования
Коклюш	Приступы кашля с репризами и вегетативными реакциями в виде покраснения лица, натуживания и рвоты на высоте приступа. Клиническая симптоматика может быть очень скудной. Дебют – с респираторной инфекции, чаще у непривитых и подростков. Обычно преобладание дневного кашля (в отсутствие аллергических заболеваний)	Рентгенологические данные соответствуют бронхиту. У старших детей иногда незначительная обструкция на спирограмме, несоответствующая тяжести приступного кашля	Отрицательное аллергологическое обследование. Парные сыворотки с коклюшным АГ дают 4-кратное нарастание титра. Повышение специфических IgA в сыворотке. Выделение возбудителя <i>B. pertussis</i> из мокроты

При пневмонии с отрицательными результатами аллергообследования требуются выполнение посевов мокроты, исключение легочного аспергиллеза. При острой эозинофильной пневмонии не требуется проведения антибиотикотерапии, назначаются ингаляционные или системные стероиды с учетом тяжести клинической картины. При остром процессе назначают в дозе 0,5–1 мг/кг/сут на 3–7 сут с переходом на ингаляционные ГКС, при хронических инфильтратах рекомендованный курс может продолжаться несколько месяцев в альтернирующем режиме.

### **Лечение аллергических болезней органов дыхания у детей**

Терапия АЗ включает патогенетическую фармакотерапию, воздействующую на основные медиаторы и клеточные элементы, и специфическую иммунотерапию, направленную на коррекцию патологического иммунного ответа. АЗ органов дыхания в своей основе имеют I и IV типы иммунологической реакции по Кумбсу, фармакотерапия направлена на подавление каскада аллергического воспаления. Препараты действуют на разные фазы аллергической реакции, поэтому эффективны сочетания препаратов и комбинированных лекарственных средств. Единственный патогенетический метод терапии АР и БА – антигенспецифическая иммунотерапия, введение возрастающих разведенных доз причинно-значимого аллергена с целью выработки иммунологической толерантности. Всем пациентам с САР рекомендована предсезонная профилактика с целью уменьшения праймингового эффекта (снижается количество пресинтезированных медиаторов) за 2 нед. до начала поллинии растений. Предпочтительно назначение пероральных антигистаминных препаратов и кромонов.

### **Базисная терапия АР**

В настоящее время подчеркиваются важность индивидуального подхода к каждому пациенту и выбор препаратов с учетом тяжести



заболевания и переносимости. Существуют общие правила постепенного наращивания объема терапии с учетом ее эффективности, безопасности и стоимости. Крайне не рекомендуется назначение в виде базисной терапии гомеопатии, фитотерапии, акупунктуры ввиду отсутствия доказательств их эффективности.

Все препараты для терапии АР имеют большую доказательную базу (табл. 7).

*Примерная последовательность действий при АР в зависимости от степени тяжести и варианта течения:*

**Интермиттирующий ринит, легкое течение – при появлении симптомов** – антигистаминные препараты местные и оральные, ингибиторы лейкотриенов (ИЛР), деконгестанты – по показаниям.

**Персистирующий ринит, легкое течение** – постоянно антигистаминные препараты, ингибиторы лейкотриенов.

**Персистирующий ринит, среднетяжелое и тяжелое течение** – ГКС местно 1–2 дозы 1–2 р/сут + антигистаминные препараты локально и местно + ИЛР, системные ГКС в случае неэффективности терапии, деконгестанты по показаниям.

**Таблица 7.** Эффективность лекарственных препаратов для терапии аллергического риноконъюнктивита

Группа препаратов		Эффективность	
		САР	КАР
Антигистаминные	Пероральные	A	A
	Интраназальные	A	A
	Конъюнктивальные	A	B
Глюкокортикостероиды	Интраназальные	A	A
	Пероральные	B	B
	Парентеральные	B	B
Антилейкотриены		A	-
Кромоны	Интраназальные	B	B
	Конъюнктивальные	A	B
АСИТ	Подкожная	A	A
	Сублингвальная	A	A

## Фармакологические характеристики групп препаратов

**1. Антигистаминные препараты** в подавляющем большинстве случаев являются стартовыми для терапии АР. Эффективно снижают симптомы сезонного ринита при системном и местном применении.

**2. H<sub>1</sub>-блокаторы для системного применения.** Конкурендно взаимодействуют с гистамином за рецепторы, образуя лигандные комплексы. Существует два поколения антигистаминных препаратов. Препараты 1-го поколения обладают седативным и холинергическим действием, требуют приема несколько раз в сутки, уменьшают эффективность при длительном применении, поэтому их использование нежелательно. К препаратам 1-го поколения относят: **хлорпирамин, клемастин, мебгидролин.**

Предпочтительно для длительной терапии АР использовать препараты 2-го поколения, преимуществами которых являются (**табл. 8**):

- быстрое начало действия (≈ 30–60 мин);
- длительное действие (≈ 24 ч), что позволяет назначать препарат 1 р/сут;
- высокий профиль безопасности (не вызывают сонливости, сухости слизистых, влияния на ЧСС), нет тахифилаксии;
- не снижают концентрацию и способность к обучению.

Эти свойства особенно выражены у левовращающих изомеров антигистаминных препаратов (дезлоратадин, левоцетиризин).

**Местные антигистаминные препараты** используются в виде спреев для носа, глазных капель 2–4 р/сут, обладают высоким профилем безопасности, эффективно купируют проявления сезонного риноконъюнктивита (**табл. 9**). Начинают действовать в течение первых 30 мин, подходят для длительного применения. Лишены системных побочных эффектов.

**Препараты:** *азеластин* (аллергодил), *левокабастин* (тизин аллерджи).

**ИЛР** селективно блокируют лейкотриеновые CysLT<sub>1</sub>-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>) – наиболее мощных медиаторов хронического персистирующего воспаления. Уменьшают

**Таблица 8.** Антигистаминные препараты 2-го поколения с дозами, рекомендованными для терапии АР

МНН	Препарат	Форма выпуска	Доза суточная	Возрастные ограничения
Цетиризин	Зиртек	Капли 10 мг/мл, таблетки 10 мг	До 6 лет – 2,5 мг >6 лет – 10 мг	Капли > 6 мес.
	Зодак			Капли – с 1 года, таблетки – с 6 лет
Лоратадин	Кларитин	Сироп 1 мг/мл, таблетки 10 мг	< 30 кг – 5 мг, >30 кг – 10 мг	Сироп – с 2 лет, таблетки – с 3 лет
Левосетиризин	Зодак экспресс	Таблетки 5 мг	<6 лет – 2,5 мг; >6 лет – 5 мг	Капли – с 2 лет, таблетки – с 6 лет
	Ксизал	Капли 5 мг/мл, таблетки 5 мг		
Дезлоратадин	Эриус	Сироп 0,5 мг/мл, таблетки 5 мг	Сироп/раствор: 1–5 лет – 2,5 мл, 6–12 лет – 5 мл, с 12 лет – 1 таблетка	Сироп – с 1 года, таблетки – с 12 лет
	Дезал	Раствор 0,5 мг/мл, таблетки 5 мг	с 12 лет – 1 таблетка	Раствор – с 1 года, таблетки – с 12 лет
Эбастин	Кестин	Таблетки 10 мг, таблетки субл. 20 мг	12–15 лет – 10 мг, >15 лет – 10–20 мг	С 12 лет
Биластин	Никсар	Таблетки 20 мг	10 мг	С 12 лет
Рупатадин	Руафин	Таблетки 10 мг	10 мг	С 12 лет

Примечание: до 6 лет суточную дозу желательно разбивать на 2 приема.  
**Препараты 2-го поколения: дезлоратадин** (эриус, дезал, лордестин), **левоцетиризин** (ксизал, зодак экспресс, супрастинекс), **эбастин** (кестин), **фексофенадин** (телфаст, аллегра, фексофаст), **цетиризин** (зодак, зиртек), **лоратадин** (ломилан, кларитин) – 1 доза 1 р/сут.

**Таблица 9.** Антигистаминные препараты для местного применения

МНН	Препарат	Дозы	Возрастные ограничения
Азеластин	Аллергодил	Спрей: по 1 впрыску 2 р/сут; >6 лет – 1–2 впрыска 2 р/сут Капли: 1 капля 2–4 р/сут	Назальный спрей – с 6 лет Глазные капли – с 4 лет
Левакабастин	Тизин аллергии	Спрей: 2 впрыска 2 р/сут; Капли: 1 капля 2–4 р/сут	Спрей – с 6 лет Глазные капли – с 12 лет
Олопатадин	Визаллергол	Капли: 1 капля 1 р/сут	С 3 лет
	Опатанол	1 капля 2 р/сут	С 3 лет

спазм гладкой мускулатуры бронхиол и сосудов, отек, миграцию эозинофилов и макрофагов, секрецию слизи и улучшают мукоцилиарный транспорт. Эффект развивается в течение суток и продолжительно сохраняется. ИЛР снимают отек носа, обладают бронхолитическим действием. ИЛР предпочтительны при КАР, при котором роль гистамина менее важна, преобладает поздняя фаза аллергического ответа.

**Препараты:** монтелукаст натрия (сингуляр, синглон, монтелар) с 2 лет – 4 мг, с 6–15 лет – 5 мг, старше 15 лет – 10 мг. Препарат выпускается в жевательных таблетках (4 мг и 5 мг) и таблетках (10 мг). Принимается 1 р/сут независимо от еды.

**Кромоны** – производные кромоглициевой кислоты применяют для профилактики АР. Оказывают стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток, являются слабыми, но высокбезопасными препаратами. Применяются местно в виде назальных спреев и капель для глаз 4 р/сут курсами около 4 нед.

**Препараты:** кромоглициевая кислота (кромогексал, кромоглин) показаны с 5 лет.

**Местные ГКС** воздействуют на позднюю фазу аллергической реакции, начало действия – через 1–2 сут (**табл. 10**). Возможно применение 1 р/сут 1 дозы с продолжительностью действия до 24 ч. Являются

**Таблица 10.** Глюкокортикоидные препараты для местного применения

МНН	Препарат	Дозы в один носовой ход	Возрастные ограничения
Мометазона фураат	Назонекс, дизринит	2–11 лет – 1 р/сут; >12 лет – 2–4 впрыска 1 р/сут	С 2 лет
Флутиказона фураат	Авамис	2–11 лет: 1–2 впрыска 1 р/сут; >12 лет – 2 впрыска 1 р/сут	С 2 лет
Флутиказона пропионат	Фликсоназе	4–12 лет – 1–2 впрыска/сут	С 4 лет
Будесонид	Тафен назаль, будостер	1–2 дозы 2 р/сут	С 6 лет
Беклометазон	Насобек	1 доза 2–4 р/сут	С 6 лет

**Таблица 11.** Комбинированные препараты

МНН	Препарат	Дозы	Возрастные ограничения
Ксилометазолин + ипратропия бромид	Ксимелин экстра	По 1 впрыску 3 р/сут	С 18 лет
Фенилэфрин + демитинден	Виброцил	1–6 лет по 1–2 капли 3–4 р/сут > 6 лет по 1–2 впрыску 3–4 р/сут	С 1 года Спрей – с 6 лет не более 1 нед.!

наиболее эффективными препаратами, воздействующими на все симптомы, наиболее полно устраняют заложенность носа, отек слизистой. При правильной технике инстилляций не вызывают атрофии слизистой и носовых кровотечений. С учетом связи астмы и ринита, концепции «единых дыхательных путей» купирование симптомов АР и снижение уровня воспаления локально в полости носа позволяют лучше контролировать БА.

ГКС (за исключением беклометазона) не оказывают значимого влияния на линейный рост.

**Препараты:** *мометазон* (назонекс), *флутиказон* (авамис), *будесонид* (тафен назаль), *беклометазон* (насобек).

**Деконгестанты** – сосудистые препараты, не могут служить основой базовой терапии АР. Длительное применение ведет к тахифилаксии, развитию гипертрофического медикаментозного ринита. Применяются при сильной заложенности носа, для быстрого восстановления назальной проходимости курсами не более 5 сут.

**Монопрепараты:** *оксиметазолин* (називин, назол), *ксилометазолин* (ксимелин, отривин, снуп).

**Комбинированные препараты:** *ксимелин экстра* – ксилометазолин + ипратропия бромид (деконгестант + холиноблокатор), *виброцил* – фенилэфрин + демитинден (деконгестант + местный антигистаминный препарат) (табл. 11).

**Системные ГКС** назначают при выраженной симптоматике АР, сопровождающейся явлениями ангиоотека, полной неэффективности

терапии топическими препаратами. Возможны короткие курсы преднизолона 5–20 мг/сут, с последующим переходом на топические препараты.

**Препараты:** преднизолон, метипред, дексаметазон.

Недопустимо внутримышечное применение депонированных форм ГКС бетаметазона (дипроспан), поскольку подобная терапия запрещена в детском возрасте и всегда сопровождается системными побочными эффектами, особенно выражено влияние на линейный рост ребенка.

**Ирригационно-элиминационная терапия (ИЭТ).** Согласно рекомендациям РАДАР (2017), для повышения эффективности медикаментозной терапии АР используются лекарственные средства, действие которых направлено на защиту, увлажнение и улучшение трофики слизистой оболочки носовых ходов, улучшение мукоцилиарного транспорта. Особое значение эти средства имеют для элиминации частиц, попадающих на слизистую оболочку и вызывающих воспаление (вирусов, бактерий, аллергенов, поллютантов, табачного дыма, токсинов). Это первый этап в лечении не только АР, но и практически любого заболевания верхних отделов дыхательных путей. Снижение антигенной нагрузки на слизистую оболочку дыхательных путей методом простого механического вымывания частиц, попавших в нос при вдыхании атмосферного воздуха, благоприятно отражается на состоянии местного иммунитета. В случае АР удаление из полости носа биологически активных продуктов воспаления (гистамина, лейкотриенов, эозинофильного катионного протеина, токсинов и др.) уменьшает тяжесть основного заболевания, а механическое очищение слизистой оболочки полости носа, независимо от характера патологии, способствует усилению фармакологического эффекта местных медикаментозных средств.

Положительные эффекты ИЭТ: уменьшение отека слизистой оболочки носа и количества медиаторов воспаления, механическое удаление густой слизи и аэроаллергенов, улучшение мукоцилиарного клиренса. В настоящее время получили распространение орошение полости носа,

ретроназальный душ, назофарингеальное аспирационное промывание (промывание носа и носоглотки методом перемещения жидкости). При выборе препаратов для ИЭТ следует отдать предпочтение средствам на основе морской воды, т. к. они содержат в своем составе соли и микроэлементы, обуславливающие терапевтический эффект. В настоящее время используются средства на основе солевых растворов различной концентрации: гипотонический – 0,65%, изотонический – 0,9% и гипертонический – 2,3% NaCl. Гипотонический и изотонический солевые растворы способствуют увлажнению слизистой оболочки носа и, следовательно, улучшению ее трофики. Гипертонический солевой раствор в силу осмоса поглощает воспалительный экссудат и не позволяет жидкости задерживаться в тканях.

При субатрофическом и атрофическом рините с целью улучшения трофики слизистой оболочки рекомендуются гипотонический и изотонический растворы NaCl. При обострении АР, хроническом гипертрофическом фарингите показаны изотонические и гипертонические растворы. Наиболее физиологичным является изотонический раствор, сходный по составу с плазмой крови. В случае АР достаточно мягкого очищения и увлажнения при помощи изотонических растворов.

Существует большое количество устройств, выпускаемых в виде баллончиков, содержащих аэрозоли стерильной морской воды, в которой концентрация солей доведена до определенной (изотонической или гипертонической) концентрации (Аквафор, СептоАква, Аква Марис, Маример, Физиомер, Квикс и др.). Существующие устройства позволяют осуществлять промывание полости носа под разным давлением или просто равномерно увлажнять слизистую оболочку носа. Для детей используют устройства с пониженным давлением (варианты soft, baby). Помимо металлических флаконов раствор морской воды выпускается в пластиковых ампулах для орошения полости носа у детей грудного возраста и новорожденных. Баллончики с высоким давлением струи обеспечивают более интенсивное промывание. Они рекомендуются для использования у детей старшего возраста с сезонным АР для более

интенсивного смывания с поверхности слизистой оболочки аллергенов. Компактность и дизайн устройств позволяют использовать их в любых условиях (например, в путешествиях). В каждом из вышеуказанных ирригационных средств существует достаточный набор позиций, применяемых в зависимости от потребности определенной группы пациентов с учетом особенностей заболевания и согласно возрастным параметрам. Например, Аквалор – это группа препаратов морской воды для лечения и профилактики заболеваний полости носа и горла. Аквалор беби 125 мл и 150 мл, Аквалор софт мини 50 мл, Аквалор софт 125 мл и 150 мл, Аквалор норм 125 мл представляют собой аэрозоли в металлическом баллоне с анатомической насадкой для носа. Содержимое баллона представляет собой стерильный раствор морской воды (в 100 мл содержится 30–33 мл натуральной морской воды) с изотонической концентрацией солей. Аквалор форте мини и Аквалор форте представляют собой аэрозоль в металлическом баллоне с анатомической насадкой для носа с распылением в виде душа. Содержимое баллона – стерильный раствор морской воды с гипертонической концентрацией солей (в 100 мл содержится 70–77 мл натуральной морской воды), предназначенный для детей с 1 года и взрослых. Препараты линейки Аквалор разрешены к применению на любом сроке беременности и во время кормления грудью.

В качестве сопроводительной терапии при назначении, особенно длительном, ингаляционных кортикостероидов и топических деконгестантов необходимо использовать гипотонические или изотонические солевые растворы, включающие декспантенол (Аква Марис плюс, Вибролор), который способствует регенерации слизистой оболочки полости носа. В период поллинозиса при АР следует последовательно использовать ИЭТ совместно с барьерными препаратами (Превалин, Назаваль, Аква Марис Сэнс).

Абсолютных противопоказаний для проведения ИЭТ не существует. Один из описанных побочных эффектов – раздражение в полости носа, которое чаще возникает при использовании гипертонического,



слишком горячего или холодного раствора. Самостоятельно приготовленный раствор нельзя хранить дольше 2–3 сут из-за риска контаминации патогенными микроорганизмами.

ИЗТ может с успехом комбинироваться с любыми другими методами лечения АР. Промывание полости носа, очищение ее от слизи и корочек перед введением топических лекарственных средств (аэрозолей кортикостероидов, антигистаминных препаратов и др.) способствует их лучшему проникновению в различные отделы полости носа и оптимизирует лечебный эффект.

**Немедикаментозная терапия** – исключение контакта с аллергеном и диетические рекомендации играют достаточно важную роль в терапии АЗ. Диетические рекомендации в период обострения построены на ограничении контакта с аллергеном либо с продуктами, перекрестно реагирующими с аллергеном.

Организация быта включает в себя борьбу с клещами домашней пыли и аллергенами животных, снижение экспозиции с пыльцевыми аллергенами.

## **Прогноз**

Прогноз АР благоприятный. Больные требуют динамического наблюдения у аллерголога и периодического исследования легочной функции, т. к. АР является системным заболеванием и часто предшествует БА. Считается, что круглогодичный ринит в 5 раз чаще приводит к развитию астмы, чем сезонный, однако при удлинении сезона (сенсбилизация к нескольким растениям) частота астмы возрастает. В настоящее время получены данные о сочетании ринита с гипоксией мозга, которая ведет к мигрени, головным болям напряжения, нарушению сна.

В период обострения АЗ не рекомендуется проводить оперативные вмешательства, в т. ч. и плановые стоматологические, из-за повышенного риска побочных эффектов. Вакцинацию и туберкулиновые пробы тоже желательно отложить на более безопасный период.

Одним из этапов профилактики является запрет на назначение фито-препаратов, особенно из групп с перекрестной реактивностью к причинному аллергену.

При назначении препаратов для анестезии следует учитывать базовую терапию пациента и лекарственный аллергологический анамнез.

## **Терапия БА**

На сегодняшний момент задача терапии БА – достижение полного исчезновения симптомов, т. е. контроль над заболеванием, подавление аллергического воспаления в бронхах. Основные препараты должны эффективно блокировать ведущие звенья патогенеза, иметь достаточный профиль безопасности и эффективности. Главными критериями адекватности дозы являются отсутствие симптоматики и удовлетворенность пациента и врача качеством жизни больного. Врач должен оценивать ответ на терапию в динамике по уровню контроля клинических проявлений и при необходимости корректировать дозу препарата. Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов, после достижения контроля над БА следует осторожно снизить дозу препарата до минимальной, способной поддерживать контроль. Терапия назначается длительно – на сроки не менее 3–6 мес. Если достигнут полный контроль, то возможен переход на ступень вниз, путем уменьшения дозы ИГКС на 25–50% или замены ИГКС альтернативными препаратами (например, ИЛР). В настоящее время GINA не рекомендует полную отмену препаратов при персистирующем течении заболевания. Крайне важно при отмене препаратов учитывать факторы риска и возможные триггеры обострения. При сохранении факторов риска в окружении пациента базисная терапия не отменяется. Например, в сезон цветения этиологически значимого растения уменьшение дозы препаратов производить нецелесообразно, несмотря на хороший контроль БА перед сезоном. Стартовая терапия назначается исходя из определения степени тяжести заболевания. Считается, что легкая БА контролируется препаратами

1–2 степени (низкие дозы иГКС, ИЛР, бронхолитики по требованию); среднетяжелая БА требует 3 степени терапии; тяжелая БА нуждается в 4–5 степени терапии.

Выбор средства доставки зависит от состояния пациента, возможности совершить осознанный дыхательный маневр, особенностей формы выпуска лекарственного препарата (**табл. 12**).

Все порошковые препараты не применяются при скорости вдоха менее 30 л/мин.

Выбор у детей ингаляционного устройства зависит в большей степени от возраста (**табл. 13**). Также необходимо учитывать период течения заболевания, т. к. при тяжелом приступе теряется возможность адекватного вдоха, нарастает эмфизема, формируются воздушные ловушки, поэтому в приступном периоде целесообразно переходить на небулайзер с маской для детей раннего возраста и с мундштуком в старшем возрастном периоде.

Для младенцев предпочтителен спейсер с объемом камеры менее 350 мл.

**Таблица 12.** Выбор средства доставки ЛС для детей старше 6 лет

Хорошая координация вдоха с ингалятором		Плохая координация вдоха с ингалятором + дети до 3 лет	
Скорость потока >30 л/мин	Скорость потока <30 л/мин	Скорость потока >30 л/мин	Скорость потока <30 л/мин
ДАИ, активируемый вдохом	ДАИ	ДАИ + спейсер	
Порошковый ингалятор	Небулайзер	ДАИ, активируемый вдохом	

**Таблица 13.** Выбор ингаляционного устройства в зависимости от возраста

Возраст	Предпочтительное устройство
До 4 лет	ДАИ + спейсер с маской
4–6 лет	ДАИ спейсер с мундштуком
Более 6 лет	ДАИ спейсер с мундштуком, ДПИ, ДАИ, активируемый вдохом

## **Ингаляционные глюкокортикостероиды**

В настоящее время препаратами выбора, обладающими значительным противовоспалительным потенциалом, являются ИГКС. Показано, что они эффективно уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают качество жизни и функцию легких, уменьшают бронхиальную гиперреактивность, угнетают воспаление в дыхательных путях, снижают смертность, частоту и тяжесть обострения.

ИГКС рекомендованы с 6 мес. и по эффективности в некоторых случаях сравнимы с применением системных ГКС. Побочные эффекты ГКС делятся на местные и системные.

К системным эффектам относится влияние на рост (ИГКС в дозе, эквивалентной будесониду 800 мкг/сут, обладают влиянием на линейный рост), однако польза от применения ГКС превышает вред от персистирующего течения БА.

**Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов** представлены препаратом монтелукаст (дозы аналогичны применяемым при АР). ИЛР при регулярном применении снижают риск обострений и потребность в системных ГКС. Показаны при вирус-индуцированном фенотипе, астме, ассоциированной с физическим усилием, курении. К числу ограничений относятся возможность применять с 2 лет и способность вызывать депрессию и агрессивность.

**Короткодействующие  $\beta$ -агонисты:** сальбутамол, фентерол.

**Длительно действующие  $\beta$ -агонисты:** сальметерол, формотерол, вилантерол.

**Холинолитики длительного действия** специфически воздействуют на М-холинорецепторы бронхов, являясь антагонистами ацетилхолина, вызывают дилатацию бронха. Эффект хуже, чем от  $\beta$ -агонистов, но за счет действия на другие рецепторы потенцируют общий бронходилатационный эффект. Ипратропия бромид в виде раствора в составе комбинированного средства вместе с фенотеролом применяют с раннего возраста до 6 лет под наблюдением врача. С 6 лет возможно

применение тиотропия – препарата длительного действия для однократного применения в качестве альтернативного препарата в случае тяжелого неконтролируемого течения БА.

**Моноклональные антитела** – к IgE (омализумаб), к ИЛ-5 (реслизумаб) рекомендованы для терапии тяжелой неконтролируемой БА при слабой эффективности традиционной ингаляционной терапии.

### **Понятие о ступенчатой терапии БА**

GINA и подобные консенсусы предполагают терапию БА в виде ступеней, каждая из которых обладает большей эффективностью, чем предыдущая.

Для пациентов старше 6 лет существует 5 ступеней терапии БА. На каждой ступени терапии есть препарат выбора – оптимальное лекарственное средство, подходящее в качестве стартовой терапии.

#### **Прием КДБА для купирования симптоматики**

**I ступень:** отсутствие постоянной базовой терапии, **применение бронхолитиков короткого действия (КДБА) по потребности** (если необходимость применения КДБА – более 2–3 раз в неделю, то следует проводить базовую терапию противовоспалительными препаратами, низкими дозами ИГКС и ИЛР).

**II ступень:** применение **низких доз ИГКС**, альтернатива – антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Низкие дозы теофиллинов продленного действия не рекомендуются у детей (использование затруднено из-за необходимости мониторинга препарата в крови, отсутствия в РФ препарата со стабильной фармакодинамикой). Кромоны не рекомендованы GINA последних лет по причине крайне низкой эффективности и низкой комплаентности.

**III ступень:** предпочтительной является комбинация ИГКС + ДДБА. В качестве альтернативных вариантов рассматривается добавление к низким дозам ИГКС ИЛР или удвоение дозы ИГКС, применяемой на II ступени.

**Таблица 14.** Соответствие препаратов и доз ингаляционных глюкокортикостероидов (GINA, 2011–2014)

Название препарата	Коммерческие названия	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазона дипропионат ХФУ (фреоновый ингалятор)		200–500 (100–200)	500–100 (200–400)	Более 1000 (400)
Беклометазона дипропионат ГФА (безфреоновый ингалятор)	Беклозон эко, кленил, <i>Фостер</i>	100–200 (50–100)	200–400 (100–200)	Более 400 (до 200)
Будесонид (ДПИ)	Пульмикорт турбухалер, Тафен новолайзер, будесонид изихейлер, бенакорт	200–400 (100–200)	400–800 (200–400)	Более 800 (400)
Флутиказона пропионат (ДПИ)	Серетид мультидиск	100–250 (100–200)	250–500 (200–400)	Более 500 (400)
Флутиказона пропионат (ГФА ДАИ)	Фликсотид, <i>Серетид, сальмекорт, тевакомб</i>	100–250 (100–200)	250–500 (200–500)	Более 500 (500)
Мометазона фураат (ДПИ)	Асманекс	200 (100)	400–800 (200)	Более 800 (400)
Циклесонид	Альвеско	80–160 (80)	160–320 (80–160)	Более 320 (160)

В скобках – дозы для детей 6–11 лет. Курсивом выделены комбинированные препараты, содержащие выбранный ГКС.

**Таблица 15.** Начальные дозы для детей младше 5 лет (при необходимости доза удваивается) (GINA, 2014)

Препарат, МНН	Коммерческое название	Низкая суточная доза, мкг
Беклометазон дипропионат ХФА	Беклазон ЭКО легкое дыхание	100
Будесонид небулы	Пульмикорт, будесонид	500
Флутиказон пропионат ХФА	Фликсотид	100

**IV степень: иГКС в высоких дозах + бронхолитик длительного действия (ДДБА), иГКС в высоких дозах + антагонист лейкотриеновых рецепторов.**

**V степень: высокие дозы препаратов IV степени + оральные стероиды курсами** и рассмотрение возможности применения моноклональных

антител к важнейшим цитокинам воспаления при БА. В РФ зарегистрирован препарат **омализумаб** – моноклональные антитела к IgE.

На всех ступенях терапии симптомы купируют ингаляциями КДБА по потребности, с III ступени – альтернатива КДБА – формотерол + иГКС в одном ингаляторе.

Назначение системных ГКС в качестве базовой терапии пациентам, которые могут контролироваться более безопасными препаратами ступеней I—IV, недопустимо!

Особенностью форм выпуска иГКС и их комбинаций является принципиальная несравнимость доз, указанных на упаковке. Данная ситуация объясняется разной стандартизацией препарата: одни компании указывают доставленную дозу, другие – содержание в контейнере, поэтому требуется тщательное изучение инструкции к препарату. Например, низкая доза порошкового будесонида в составе турбухалера/инхайлера CDM – 80–160 мг/сут, а при применении аэролайзера/изихейлера – 200–400 мкг/сут.

Больные БА часто получают терапию бронхолитиками. Некоторые пациенты склонны злоупотреблять  $\beta$ -агонистами короткого действия, принимая их чаще 2–3 раз в неделю, что недопустимо, кроме случая постнагрузочного бронхоспазма. Чувство стресса, испытываемое больным перед визитом к стоматологу, может провоцировать приступ или увеличивать дозу сальбутамола. Применение препаратов адреналина (эпинефрина) у таких больных увеличивает частоту нежелательных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардию, аритмию, стенокардию, коллапс.

При применении теофиллинов длительного действия часто возникают головокружение, тошнота, тахикардия. Применение средств для общей анестезии увеличивает риск желудочковых аритмий.

БА является серьезным коморбидным состоянием, требующим особого внимания со стороны врача любой специальности. Необходим внимательный сбор аллергического анамнеза, информации о терапии,

**Таблица 16.** Суточные дозы ГКС для детей 5 лет (мкг/сут)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы
Беклометазон дипропионат	100	200
Будесонид небулы	500	1000
Флутиказона пропионат	100	200

которую получает больной, что позволит избежать трагических ошибок в практике.

При назначении лекарственных препаратов детям до 4 лет следует учитывать, что применение длительно действующих бронхолитиков, холиноблокаторов, биологической терапии не разрешено в этом возрасте.

Терапия ГКС, назначаемая с пробной целью на 2–3 мес., носит одновременно терапевтический и диагностический характер.

Ступенчатая схема терапии БА до 5 лет изменяется и имеет вид, представленный в **таблице 16**.

**I ступень** – короткодействующие бронхолитики по потребности (сальбутамол, фенотерол), для детей с вирус-индуцированным фенотипом без симптомов вне ОРВИ следует рассмотреть вопрос о назначении иГКС интермиттирующими курсами в период респираторной инфекции. Оральные бронходилататоры имеют профиль безопасности хуже, чем у ингаляционных КДБА.

**II ступень** – низкие дозы иГКС на 3 мес. достоверно улучшают контроль над БА. Альтернатива – регулярный прием ИЛР.

**III ступень** – средние дозы иГКС (удвоение доз II ступени) до 3 мес. Альтернатива – добавление ИЛР к низким дозам иГКС. Одновременно требуется провести ревизию диагноза: уточнить технику ингаляции, комплаентность, выявить триггеры обострения, рассмотреть альтернативные диагнозы.

**IV ступень** – пересмотр диагноза с экспертом, выявление факторов риска. Увеличение дозы ГКС, добавление ИЛР, по показаниям – короткие курсы пероральных стероидов, теофиллин.



## **Специфическая терапия АЗ органов дыхания**

Единственным методом, позволяющим специфически воздействовать на аллергическое воспаление, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). АСИТ действует на множество патогенетических механизмов воспаления, стимулируя образование блокирующих антител и регуляторных клеток, препятствующих развитию аллергического иммунного ответа. В настоящее время доказанными являются снижение потребности в медикаментах, уменьшение количества приступов, предотвращение полисенсibilизации и, в конечном итоге, перехода ринита в астму.

Показания: персистирующий АР и контролируемая БА с ОФВ<sub>1</sub> > 70%. При интермиттирующих симптомах применение АСИТ желательно, но надо учитывать длительные курсы терапии и экономическую целесообразность для пациентов с редкими жалобами.

Противопоказания для проведения АСИТ (согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению БА):

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- лечение β-блокаторами, включая топические формы;
- прием ингибиторов МАО в комбинации с симпатомиметиками;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- отсутствие контроля БА (ОФВ<sub>1</sub> менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в т. ч. тяжелая форма БА);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина);
- наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ).

В РФ АСИТ проводится врачом-аллергологом с 5 лет, после предварительного обследования и уточнения этиологической причины.

Общепринятыми являются подкожный и сублингвальный методы терапии. Введение подкожно выполняется врачом аллергологом-иммунологом в условиях аллергологического кабинета, оснащенного противошоковым набором. Для сублингвального метода подобных ограничений нет, прием препарата осуществляется дома самостоятельно, случаи анафилаксии на прием адекватных доз препарата отмечались исключительно редко.

На настоящий момент в РФ зарегистрированы препараты против пыльцы растений (сорных и злаковых трав, деревьев), клещей домашней пыли. Препаратов против плесени и домашних животных на фармацевтическом рынке не представлено, АСИТ к этим аллергенам не проводится.

Длительность АСИТ составляет несколько лет. Проводятся предсезонные курсы (зимой), предсезонно-сезонные (зима – весна) и круглогодичное назначение аллергена.

АСИТ является наиболее эффективным методом терапии АЗ.

Динамическое наблюдение: все пациенты с АЗ нуждаются в динамическом наблюдении аллерголога и периодическом тестировании на аллергены с целью уточнения изменяющегося профиля сенсибилизации. С учетом системного характера воспаления пациентам с АР при респираторных жалобах проводится спирография с пробой бронхоли-тиком. Пациентам с БА спирограмма проводится не реже 1 раза в год.

## **Литература**

1. Геппе Н.А. и др. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Практическая медицина. 2010; 45.
2. Bacharier L.B. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008; 63(1): 5-34.
3. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. Практическая пульмонология. 2008; 1.

- 4.** Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. Litres, 2017.
- 5.** Sheludko E.G. et al. The problem of obstructive sleep apnea syndrome in asthmatic patients. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017; 89(1): 107-111.
- 6.** Campbell D.E. et al. Mechanisms of allergic disease—environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clinical & Experimental Allergy.* 2015; 45(5): 844-858.
- 7.** Kratzer B., Pickl W.F. Years in Review: Recent Progress in Cellular Allergology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016; 169(1): 1-12. doi: 10.1159/000444753. Epub 2016 Mar 9. Review. PMID: 26953825.
- 8.** Del Giacco S.R. et al. Exercise and asthma: an overview. *European clinical respiratory journal.* 2015; 2.
- 9.** Papadopoulos N.G. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2012; 67(8): 976-997.
- 10.** Воржева И.И. Аспириновая бронхиальная астма: особенности диагностики и лечения. *Практическая пульмонология.* 2015; 1.
- 11.** Augé J. et al. Position Paper on the Standardization of Nasal Allergen Challenges. *Allergy.* 2018.
- 12.** Hellings P.W. et al. Non-Allergic Rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017.
- 13.** Hellings P.W. et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis—A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy.* 2017; 72(9): 1297-1305.
- 14.** Orlandi R.R. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology.* 2016; 6(S1).
- 15.** Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Вишнёва Е.А. Ингаляционная терапия у детей: проблемы и решения. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13(20).