

# Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики

Д.Ю.Овсянников<sup>1</sup>, А.М.Болибок<sup>1</sup>, М.Халед<sup>1</sup>,  
Д.А.Кравчук<sup>1</sup>, В.Н.Ларина<sup>2</sup>, В.В.Назарова<sup>3</sup>,  
Е.А.Коробьянц<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов,  
Москва

<sup>2</sup>Московский государственный медицинский  
стоматологический университет  
им. А.И.Евдокимова, Москва

<sup>3</sup>Морозовская детская городская  
клиническая больница, Москва

Бронхиальная астма (БА) у детей – трудный диагноз в педиатрии, особенно у детей первых шести лет жизни. К причинам трудностей диагностики БА у младенцев и дошкольников эксперты GINA относят широкую распространенность эпизодов свистящих хрипов, в особенности в возрасте младше 3 лет; ограниченную возможность или невозможность тестирования функции легких, в связи с чем диагноз астмы основывается на жалобах, данных анамнеза и осмотра, часто на впечатлениях третьего лица (родителей, родственников, опекунов). В обзоре представлены сведения о причинах и фенотипах свистящих хрипов у детей, предикторах, диагностических критериях БА у детей.

**Ключевые слова:** бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, диагностика, фенотипы, дети.

## Heterogeneity of Bronchial Obstruction and Asthma in Children: Diagnostic Difficulties

D.Yu.Ovsyannikov<sup>1</sup>, A.M.Bolibok<sup>1</sup>, M.Khaled<sup>1</sup>,  
D.A.Kravchuk<sup>1</sup>, V.N.Larina<sup>2</sup>, V.V.Nazarova<sup>3</sup>,  
E.A.Korobyants<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and  
Dentistry University, Moscow

<sup>3</sup>Morozov City Children Clinical Hospital,  
Moscow

Bronchial asthma (BA) in children is a disease, which is difficult to diagnose in children, especially during the first six years of their life. According to GINA experts the main causes of difficulty of diagnosing BA in infants and preschoolers is a wide range of wheezing

episodes especially at the age of less than 3 years old; limited ability or inability of conducting pulmonary function tests, and for this reason the diagnosis of asthma is usually based on complains, anamnesis and patient examination data, and often on impressions of a 3-rd party (parents, relatives, guardians). Current review presents clinical data of causes and phenotypes of wheezing episodes, predictors, and diagnostic criteria of BA in children.

**Keywords:** wheezing, bronchial asthma, diagnostics, phenotypes, children.

### Введение

Бронхиальной астмой (БА) страдают от 5 до 10% детского населения, причем две трети из всех пациентов заболевают в первые 3 года жизни [1]. У 50–80% детей с БА первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет [2]. Поэтому астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием нижних дыхательных путей в детском возрасте. Пик возраста манифестации заболевания, по данным, полученным Н.А.Тюриным (1974) на основании наблюдений за 526 детьми с БА, приходился на второй–третий год жизни [3]. Однако часто до постановки диагноза БА проходит много времени. По данным Л.В.Соколовой (2002), лишь у 15,9% детей диагноз БА устанавливается в первые 6 мес от начала болезни, у 18,8% больных – спустя 2 года, через 5 лет – у 10,6%, через 7–10 лет – у 10% больных, через 11–14 лет – у 6,2% [4]. Ведущей причиной поздней диагностики БА у детей является широкая распространенность хрипов в данной возрастной категории.

### Причины и фенотипы свистящих хрипов у детей

Бронхообструктивный синдром (БОС), лежащий в основе клинических проявлений астмы, – это патофизиологическое понятие, характеризующее нарушение бронхиальной проходимости на фоне острых и хронических заболеваний. Клинические проявления БОС включают диспноэ (одышку), чаще экспираторную; тахипноэ; дистанционные хрипы, шумное дыхание; хруст при пальпации грудной клетки; коробочный звук при перкуссии; хрипы, ослабление дыхания, крепитацию при аускультации; боль в грудной клетке, боли в животе. Термин «БОС» не может быть использован как самостоятельный диагноз. Высокую частоту заболеваний, протекающих с БОС/свистящими хрипами («wheezing» в англоязычной литературе) у детей, иллюстрируют следующие данные: в возрасте до одного года их переносят 20% детей, до трех лет – 33%, к шести годам – каждый второй ребенок [5].

Самой частой причиной острой бронхиальной обструкции у детей является острый бронхит, преимущественно вызванный респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) [6]. Так, в США его переносят ежегодно 21% детей в возрасте до года [7].

Свистящие хрипы могут повторяться, что нашло отражение в такой нозологии, как рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ). При пересмотре отечественной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей на 18 Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, состоявшемся в Екатеринбурге в 2008 г. из нее был исключен диагноз РОБ. Одной из целей изменения классификации было улучшение диагностики БА, хотя из опыта практической работы складывается впечатление, что этого не происходит. В то же время рецидивирующая бронхиальная обструкция нередка у детей. Можно согласиться с авторитетным

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

мнением В.К.Таточенко (2012), что «изъятие из классификации РОБ – два шага назад в развитии детской пульмонологии» [8]. По нашему мнению, требуется возвращение в классификацию диагноза РОБ. В международных согласительных документах выделяют фенотипы повторных свистящих хрипов (рецидивирующего БОС) у детей с различным риском развития БА, по сути соответствующие РОБ. На основании изучения эпидемиологии и естественного течения свистящих хрипов эксперты Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2006) выделяют три фенотипа у детей в возрастной группе младше 5 лет (табл. 1).

Международные рекомендации по БА у детей рабочей группы 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) выделяют 4 варианта рецидивирующего свистящего дыхания у детей:

1. Транзиторные приступы свистящего дыхания. Могут наблюдаться у детей первых 2–3 лет жизни, но после 3 лет не повторяются.
2. Неатопическая бронхиальная обструкция. Возникает, как правило, на фоне вирусной инфекции и имеет тенденцию к уменьшению в старшем возрасте.
3. Персистирующая БА. Бронхиальная обструкция сочетается со следующими факторами:
  - клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным уровнем общего IgE в крови (в этой связи необходимо отметить, что эксперты GINA не считают повышение общего IgE маркером атопии в связи с высокой вариабельностью данного показателя [9] – примечание авторов);
  - специфической IgE-опосредованной сенсибилизации 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.
4. Тяжелая интермиттирующая обструкция. Редкие острые приступы, сочетающиеся с минимальной заболеваемостью в периоды между респираторными заболеваниями и характерными проявлениями атопии (экзема, аллергическая сенсибилизация, эозинофилия периферической крови) [11]. В недавнем когортном исследовании были выделены и описаны 4 фенотипа, характеризующие частоту эпизодов и время начала свистящего дыхания:
  1. Отсутствие/редкие эпизоды свистящего дыхания – фенотип с очень низким уровнем заболеваемости БОС. К этому классу относились все дети, у которых никогда не отмечалось симптомов свистящего дыхания, только у 25,6% детей этого фенотипа было не более трех эпизодов в первые 36 мес жизни.

Пик заболеваемости приходился на 6,5 мес со снижением к 14,5 мес.

2. Переходные (транзиторные) эпизоды свистящего дыхания – фенотип с быстрым ростом заболеваемости БОС с рождения до пика к 7,5 мес, после чего отмечалось быстрое снижение заболеваемости к 16,5 мес. Первый эпизод БОС приходился в среднем на 6 ( $\pm 4$ –9) мес: у 90% детей с этим фенотипом первый эпизод случался до 13-го месяца жизни.
3. Стойкое (персистирующее) свистящее дыхание – фенотип с очень быстрым ростом заболеваемости, пик свистящего дыхания приходится на 6,5 мес с последующим медленным нивелированием эпизодов БОС. Первый эпизод приходится на возраст 6 ( $\pm 4$ –8) мес; у 90% детей с этим фенотипом первый эпизод случался в возрасте до года. Данный фенотип трудно отличим от предыдущего.
4. Свистящее дыхание с поздним началом – фенотип с очень низкой начальной частотой заболеваемости, с единичными симптомами, начинающимися с 4 мес жизни, и характерным медленным постоянным ростом эпизодов БОС в первые 36 мес. Возраст первого эпизода в среднем приходился на 19 ( $\pm 12$ –25) мес. По мере роста ребенка данный фенотип БОС с поздним началом становится наиболее распространенным, обуславливая повышенный риск возникновения БА [12].

Среди хронических заболеваний, проявляющихся БОС, следует иметь в виду при проведении дифференциального диагноза с БА – бронхолегочную дисплазию (БЛД), бронхоэктатическую болезнь, аспирацию вследствие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), дисфункции глотки, муковисцидоз, облитерирующий бронхит, иммунодефициты, инородные тела и анатомические аномалии трахеобронхиального дерева, первичную цилиарную дискинезию, врожденные пороки сердца с гиперволемией малого круга кровообращения, сосудистые аномалии [6, 13]. Ряд клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков делают более вероятной диагностическую гипотезу о том, что БОС у данного пациента не является БА. К ним относятся начало респираторных 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; деформации грудной клетки и пальцев рук («барабанные палочки», «часовые стекла»); сердечные шумы; стридор; локальные изменения в легких; цианоз; необратимость обструкции дыхательных путей; персистирующие рентгенологические изменения [14]. Значительным является также перечень верифицирующих процедур при рецидивирующих свистящих хрипах у детей. Он включает в себя следующие диагностические тесты: аллергодиагностика *in*

Признаки		Вероятный диагноз
<b>Анамнез</b>		
Недоношенность, респираторная терапия в неонатальном периоде, кислородозависимость в 28 сут жизни/36 нед постконцептуального возраста	Бронхолегочная дисплазия	
Симптомы присутствуют с рождения	Муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, первичная цилиарная дискинезия, врожденные пороки развития бронхов и легких	
Наследственный анамнез по другим заболеваниям органов дыхания	Муковисцидоз	
Перенесенная тяжелая инфекция нижних дыхательных путей в раннем возрасте	Облитерирующий бронхолит	
<b>Клинические симптомы</b>		
Влажный кашель продолжительностью более 4 нед	Муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, аспирационный бронхит, затяжной бактериальный бронхит, иммунодефициты, первичная цилиарная дискинезия	
Тяжелая патология верхних дыхательных путей	Иммунодефициты, первичная цилиарная дискинезия	
Рвота, срыгивания	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
Дисфагия	Нарушение глотания	
Одышка, сопровождающаяся психоэмоциональными нарушениями	Гипервентиляционный синдром, панические атаки	
Инспираторный стрidor	Заболевания трахеи и/или гортани	
Ненормальный голос	Заболевания гортани	
Локальные физикальные изменения в легких	Облитерирующий бронхолит, бронхоэктатическая болезнь, врожденные пороки развития бронхов и легких, туберкулез	
Деформация пальцев рук в виде «барабанных палочек», «часовых стекол»	Муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь	
Отставание в росте и развитии	Муковисцидоз, иммунодефициты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхолегочная дисплазия	
Диарея	Муковисцидоз	
<b>Исследования</b>		
Очаговые и/или персистирующие изменения на рентгенограммах органов грудной клетки, компьютерных томограммах	Врожденные пороки развития бронхов и легких, муковисцидоз, аспирационный бронхит, инородное тело дыхательных путей, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, облитерирующий бронхолит, бронхолегочная дисплазия	
Необратимая обструкция дыхательных путей, по данным исследования функции внешнего дыхания	Муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктатическая болезнь	

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки обструктивного бронхита и бронхолита у детей		
Параметры	Острый обструктивный бронхит	Острый бронхолит
Возраст	Чаще у детей старше 1 года	Чаще у детей первых 6 месяцев жизни
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

*vivo/in vitro*; рентгенография органов грудной клетки; 24-часовая рН-метрия, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, так как данное заболевание может протекать без эндоскопически подтвержденного эзофагита; эзофагогастроуденоскопия; потовая проба; генетическое исследование на муковисцидоз; морфологическое исследование респираторного эпителия; трахеобронхоскопия; высокоразрешающая компьютерная томография легких; ультразвуковое исследование сердца; серологические исследования на респираторные инфекции; исследование иммунного статуса.

В табл. 2 представлены особенности альтернативных БА диагнозов у детей со свистящими хрипами.

### Предикторы и диагностика бронхиальной астмы у детей

С другой стороны, существенным для клинициста является вопрос, когда у ребенка с БОС вероятна БА. В педиатрии наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз между повторными эпизодами обструктивного бронхита и БА, по-

скольку у 30–85% детей приступы БА провоцируют респираторные инфекции, являющиеся важнейшими триггерами обострений БА у детей. Кроме того, бронхолит или обструктивный бронхит, фенотипически трудно отличимые от приступа БА, являются фактором риска развития БА у детей (табл. 3).

В группу повышенного риска развития БА попадают 14% детей, у которых регистрировались свистящие хрипы в раннем возрасте. К группе риска БА, по данным классического Тусонского исследования, относятся дети младшего возраста с частыми повторными эпизодами свистящего дыхания. Положительный прогностический индекс астмы имеют дети до 3 лет с частыми эпизодами хрипов и одним большим (наличие БА или атопического дерматита/экземы у родителей) или двумя малыми критериями (эозинофилия периферической крови 4% и выше, наличие хрипов вне связи с вирусной инфекцией дыхательных путей, аллергический ринит – АР). Предсказательная ценность положительного результата данного индекса для 6-летних детей по БА составила 48%. В свою очередь, у детей с отрицатель-

Таблица 4. Диагностика бронхиальной астмы у детей [19]
<p>Данные анамнеза:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рецидивирующие респираторные симптомы (сухие свистящие хрипы, кашель, одышка, чувство стеснения в груди);</li> <li>• симптомы типично наблюдаются ночью/рано утром;</li> <li>• симптомы провоцируются физической нагрузкой, вирусной инфекцией, курением, контактом с пылью или домашними животными, плесенью, влажностью, изменением погоды, смехом, криком, аллергенами;</li> <li>• аллергический анамнез ребенка (атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит);</li> <li>• отягощенный семейный анамнез по БА/иным аллергическим заболеваниям</li> </ul>
<p>Данные объективного обследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• сухие свистящие хрипы при аускультации грудной клетки;</li> <li>• симптомы/клинические проявления других атопических заболеваний, таких как ринит или дерматит</li> </ul>
<p>Функциональное исследование легких (спирометрия с бронходилатационным тестом, предпочтительнее по сравнению с пикфлоуметрией, которая может быть использована при ограниченных ресурсах)</p>
<p>Аллергообследование (инъекционная кожная проба или определение уровня специфических IgE)</p>
<p>Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например рентгенография органов грудной клетки)</p>
<p>Пробное лечение</p>
<p>Оценка маркеров воспаления дыхательных путей (NO, оксид азота, эозинофилия мокроты)</p>
<p>Оценка гиперреактивности дыхательных путей (неспецифические бронхиальные провокационные пробы, например, с метахолином, физической нагрузкой)</p>

ным прогностическим индексом предсказательная ценность отрицательного результата по БА была 92% [15]. Рецидивирование БОС у детей, перенесших РСВ-бронхиолит на первом году жизни, в 34–40% случаев сопровождается формированием бронхиальной гиперреактивности с последующим развитием БА в дошкольном и школьном возрасте у 23–39% детей [16].

Огромное значение в диагностике БА, как и других аллергических заболеваний, имеет сбор анамнеза. Следует определить длительность сохранения симптомов, связь их начала или прекращения с временем года, сменой места жительства или жилища, появлением в доме домашнего любимца, возможным затоплением квартиры (плесневые грибы), провоцирующими факторами, такими как действующие сезонно или круглогодично аллергены, неспецифические раздражители (сигаретный дым, холодный воздух, химические пары, резкие запахи). Дополнительным фактором риска атопических заболеваний, особенно при неотягощенном семейном аллергоанамнезе, в настоящее время считают кесарево сечение вследствие аномальной бактериальной колонизации новорожденного. Кроме того, при родах кесаревым сечением не происходит нормальных изменений гормонального статуса, что способствует задержке резорбции фетальной легочной жидкости, лежащей в основе транзиторного тахипноэ новорожденных – предиктора БА в последующей жизни [17].

Бронхиальная астма и/или АР вероятны у детей с кожными аллергическими проявлениями (атопический дерматит) на первом году жизни, развитием первого эпизода бронхиальной обструкции в возрасте старше 12–18 мес, с высоким уровнем специфических IgE или положительными результатами кожных аллергопроб, эозинофилией периферической крови, имеющих родителей (чаще мать) и в меньшей степени других родственников с атопическими заболеваниями, перенесших 3 и более эпизода бронхиальной обструкции, в особенности без подъема температуры тела или с субфебрилитетом, и после контакта с неинфекционными триггерами. Важна оценка эффекта элиминации аллергена (улучшение состояния после прекращения контакта с причинно значимым аллергеном, например, при смене места пребывания, помещения, госпитализации).

Для диагностики БА, согласно рекомендациям GINA, также необходимо оценивать частоту эпизодов свистящего дыхания (например, более одного раза в месяц), наличие кашля или свистящего дыха-

ния, вызванного физической нагрузкой; наличие кашля, особенно ночного, вне вирусных инфекций; отсутствие сезонной вариации в возникновении свистящего дыхания; симптомы, персистирующие после 3-летнего возраста и/или появляющиеся или ухудшающиеся в присутствии, а также на фоне воздействия воздушных аллергенов (клещи домашней пыли, домашние животные, тараканы, грибы), физической нагрузки, пыльцы, сильных эмоций, табачного дыма. Простуда у ребенка с БА неоднократно «спускается в грудную клетку» или до полного выздоровления от ОРВИ проходит более 10 дней. У больных БА эффективны  $\beta_2$ -агонисты – отмечается положительная динамика клинических симптомов бронхиальной обструкции после ингаляции. При повторных эпизодах обструктивного бронхита, что, как было показано, также возможно, в отличие от БА, семейный анамнез по аллергическим заболеваниям не отягощен, нет внелегочных проявлений атопии, нормальный уровень специфических IgE, обструкция не имеет приступообразного характера и не связана с воздействием неинфекционных экзогенных аллергенов.

Необходима своевременная диагностика АР у больных БА и БА у больных АР, так как эти заболевания тесно связаны между собой. В согласительном документе «Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA)» отмечено, что около 80% астматиков имеют АР и 10–40% больных АР имеют БА [18]. Пациенты, страдающие АР, имеют в три раза больше шанс заболеть БА, по сравнению со здоровыми, и, как правило, ринит предшествует формированию астмы (у 32–49% взрослых пациентов), у детей АР чаще развивается на фоне уже существующей БА. Для диагностики АР важно установить наличие симптомов в момент обращения к врачу, включая зуд, чихание, ринорею, степень заложенности носа. Чрезвычайно характерны и специфичны для АР у детей симптомы-эквиваленты зуда: «аллергический салют» (утирание носа движением руки вверх и наружу), гримасы, появление поперечной складки на спинке носа.

Критерии персистирующей БА, согласно PRAC-TALL, позволяют диагностировать заболевание у педиатрических пациентов до 6–7-летнего возраста, пока дети не способны выполнить исследование функции внешнего дыхания. Обнаружения специфических IgE-антител хотя бы к одному ингаляционному аллергену при наличии прочих клинико-анамнестических критериев достаточно для установления диагноза БА [11].

Таблица 5. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей [19]

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

Существенную помощь в диагностике БА у ребенка в раннем возрасте оказывает, согласно Международному консенсусу по педиатрической астме (International consensus on (ICON) pediatric asthma) ICON (2012), индекс риска БА (Asthma Predictive Index). Вероятность БА в школьном возрасте у ребенка, перенесшего 4 обструктивных эпизода и более, составляет около 80%, если он имеет хотя бы один из больших признаков (наличие БА у родителей, диагностированный у ребенка врачом атопический дерматит, сенсibilизацию к аэроаллергенам – клещ домашней пыли, пыльца деревьев, сорняков, плесени – по данным кожных проб или специфических IgE-антител), или два из малых признаков (пищевую аллергию, эозинофилию крови, свистящее дыхание, не связанное с ОРВИ) [19]. В данном документе также перечисляются (в порядке значимости) критерии диагноза БА (табл. 4).

При этом указывается, что для верификации диагноза БА необходимо подтвердить наличие персистирующих симптомов рецидивирующей бронхиальной обструкции при исключении другой патологии (табл. 5).

В возрасте старше 5 лет диагноз БА, согласно GINA пересмотра 2014 г., устанавливается на основании наличия в анамнезе переменных респираторных симптомов, включающих свистящие хрипы, одышку, ощущение заложенности в груди и кашель, и переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе. Доказательства переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе получают при исследовании функции внешнего дыхания, во время которого определяют снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), снижение отношения ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, в норме отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у детей более 0,9), после ингаляции бронхолитика у больных БА детей ОФВ<sub>1</sub> увеличивается более чем на 12% от должного значения, что свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции. Об этом же будет свидетельствовать средняя ежедневная суточная переменность пиковой скорости выдоха, измеренная при пикфлоуметрии, более 13% [20].

К проблемам диагностики БА у детей относят ложную интерпретацию жалоб, когда за дистанционные хрипы принимают проводные хрипы или за кашель подкашливание, а также отсутствие характерных, очевидных симптомов БА вне обострения заболевания. Если во время осмотра не удается выявить описываемую в жалобах симптоматику, вполне допустимо попросить родителей изобразить то, что происходит с ребенком. В ряде случаев БОС аускультативно может быть определен лишь во время форсированного выдоха или глубокого дыхания. Скрытый бронхоспазм, никак не проявляющий себя при аускультации, может быть подтвержден при

проведении спирометрии с пробой с бронхолитиком короткого действия [13].

### Фенотипы бронхиальной астмы у детей

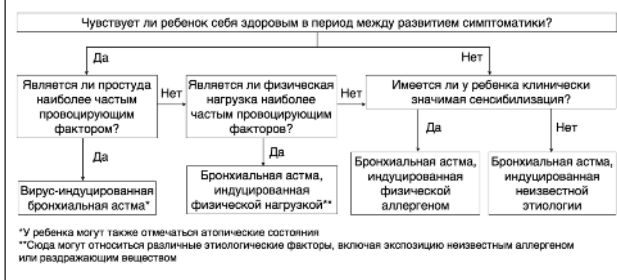
Хотя среди диагностических критериев БА фигурирует IgE-сенсibilизация, в настоящее время изменяется оценка БА как исключительно атопического заболевания, а в обновленном определении БА GINA (2014) подчеркивается ее гетерогенность: «БА является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей» [20].

Определение фенотипа БА и связанного с ним эндотипа становится ключевым для выбора оптимальной терапии, позволяя обеспечить дифференцированный, индивидуализированный подход к лечению [21]. Фенотип (от греческого *phainotip* – являю, обнаруживаю) рассматривается как совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития, своеобразный «вынос» генетической информации навстречу факторам среды; это клинически наблюдаемые паттерны, клинические и морфологические находки, ответ на лечение. Фенотип формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов. Эндотип описывает ключевые патогенетические механизмы для определенного фенотипа астмы [22]. По сути, каждый пациент может иметь собственный специфический фенотип БА, но выделение «фенотипа БА» подразумевает группу или подгруппу больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания [23].

Наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА приблизился Г.Б.Федосеев, который еще в 1982 г. представил клинико-патогенетические варианты БА: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, дисгормональный, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, астма физического усилия [24]. Патогенетические формы БА по дебюту в педиатрии обосновал в оригинальной классификации заболевания выдающийся отечественный педиатр, «философ от педиатрии» И.М.Воронцов, выделявший атопическую, паторепторную, ирритантную, дисметаболическую БА, астму гастроэзофагеального рефлюкса и «компонентную» астму при других заболеваниях, таких как болезнь Хайнера («астма молочных преципитатов»), муковисцидоз, БЛД, облитерирующий бронхиолит [25]. Гетерогенность БА у детей была изучена в крупномасштабных исследованиях, выполненных на кафедре педиатрии РУДН под руководством проф. А.Г.Кузьменко [26, 27].

Обсуждая детскую астму, необходимо отметить, что критериями, на основании которых выделяются ее отдельные фенотипы, являются такие хорошо известные признаки заболевания, нашедшие отраже-

**Фенотипы бронхиальной астмы у детей в возрасте старше 2 лет [11]**



ние в согласительных документах, как тяжесть (интермиттирующая, персистирующая легкая, средне-тяжелая, тяжелая БА), степень контроля (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая), возраст (БА у детей 0–5, 6–11, 12–17 лет) [9, 11, 14, 20]. В последних пересмотрах GINA 2006–2011 гг. развивается концепция о нецелесообразности выделения степеней тяжести БА для обычной клинической практики и целесообразности перехода на деление астмы по уровню контроля. Классификация БА по степени тяжести рекомендуется только для научных целей и клинических исследований. Однако в нашей стране классификация БА по степени тяжести сохранена из-за важности первоначальной оценки тяжести заболевания, а также вследствие социальных и экспертных причин [23].

В документе PRACTALL у детей в возрасте старше 2 лет выделяются 4 фенотипа БА: вирусиндуцированный фенотип; астма, индуцированная физической нагрузкой; фенотип аллергической (аллерген-индуцированной) астмы и БА неизвестной этиологии. Наиболее частый и заметный фенотип среди детей более старшего возраста — аллергическая (атопическая) бронхиальная астма. Распознавание фенотипов может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии заболевания (рисунок). Первый вопрос, который должен быть задан: чувствует ли ребенок себя здоровым в период между развитием симптоматики заболевания? Если ответ на данный вопрос утвердительный, следует в первую очередь рассмотреть возможность наличия вирус-индуцированной БА и БА, индуцированной физической нагрузкой. Для любого из этих фенотипов является возможным наличие у ребенка атопических состояний, что должно быть проверено. Если ребенок не чувствует себя здоровым в периоды между появлением клинической симптоматики и не соответствует критериям двух вышеуказанных фенотипов, возможно наличие у него клинически актуальной сенсibilизации – БА, индуцированной аллергеном, или БА неизвестной этиологии. В последнем случае возможен широкий спектр этиологических факторов, включая экспозицию неизвестным аллергенам или раздражающим веществом. Таким образом, среди детей дошкольного возраста (от 3 до 5 лет) стойкость проявлений БА в течение года является ключевым дифференциальным признаком фенотипа заболевания. В согласованном отчете PRACTALL рекомендуется выполнение исследований – скарификационных тестов или определение специфических IgE *in vitro*. Выявление сенсibilизации является подтверждением фенотипа аллерген-индуцированной БА. Отсутствие специфического аллергического триггера может указывать на фенотип неаллергической БА. Однако вероятность данного фенотипа необходимо рассматривать с осторожностью, поскольку невозможность идентифицировать аллергический триггерный феномен может яв-

ляться лишь свидетельством того, что он просто не был обнаружен [11]. На выявление IgE-сенсibilизации оказывают влияние как спектр анализируемых аллергенов и возможности лаборатории, так и сроки выполнения исследования. Если забор крови производится во время обострения аллергического заболевания, IgE-антитела могут быть фиксированы в тканях и хуже определяться в сыворотке крови. Необходимо помнить, что нормальный уровень общего IgE сыворотки крови не исключает БА и вообще не является критерием ее диагностики [13].

Впервые в GINA пересмотра 2014 г. приводятся фенотипы БА, которые могут быть довольно легко идентифицированы: аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у больных с ожирением [20]. Атопическая (IgE-обусловленная) БА встречается более, чем в 80% случаев детской астмы. Причины неатопической БА в настоящее время не ясны: возможно, это неизвестные аллергены; не исключена этиологическая роль вирусов и атипичных бактериальных инфекций, вызванных *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [23, 26–28]. Клинический фенотип неатопической БА выявляется путем исключения других этиологических фенотипов.

Кроме фенотипов БА, на формирование, течение, диагностику заболевания и ответ на терапию оказывают влияние сопутствующие или коморбидные заболевания. Особую сложность, по нашим данным, представляет диагностика БА у детей с БЛД и сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

**Бронхиальная астма у детей с бронхолегочной дисплазией**

Вопрос об отношении БЛД и БА является сложным. С одной стороны, имеются указания на высокую частоту астмы в семейном анамнезе у детей, развивших БЛД [29]. По нашим данным, БА в семейном анамнезе является фактором тяжелого течения БЛД [30]. Частота различных атопических проявлений у детей с БЛД достигает 38% [31], а наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с БЛД к группе риска по развитию БА [32]. С другой стороны, БЛД, согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей» (2012) и GINA (2014), включена в группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз при подозрении на БА [14, 20]. Имеются наблюдения, что дети, перенесшие БЛД, подвержены возникновению аллергических заболеваний, в том числе БА, не чаще по сравнению со здоровыми сверстниками [33]. У детей школьного возраста и подростков с БЛД в анамнезе отмечены частичный ответ на β<sub>2</sub>-агонисты, свидетельствующий о необратимой бронхиальной обструкции, нормальные значения выдыхаемого оксида азота [34]. Отлична также КТ-семиотика данных заболеваний.

В целом в настоящее время считается доказанной нозологическая самостоятельность БЛД и, несмотря на наличие некоторого сходства БЛД с тяжелой БА, БЛД термин «бронхиальная астма» у детей с БЛД может использоваться с большой осторожностью. Это два отдельных заболевания с некоторыми сходными симптомами, но с различными воспалительными механизмами развития, факторами риска, ответом на лечение и естественным течением [30]. В табл. 6 приведены дифференциально-диагностические признаки БЛД и БА.

Под нашим наблюдением за период с 2004 по 2015 гг. находилось 921 детей с БЛД, из них у 45 была диаг-

ностроена БА, что составило 4,9%. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями PRAC-TALL. Возраст пациентов (28 мальчиков и 17 девочек) варьировал от 7 мес до 14 лет (средний возраст  $6,5 \pm 3,8$ ). Все дети были недоношенными, рожденными на 23–34 (в среднем  $29,2 \pm 2,7$ ) неделе гестации с массой тела при рождении от 630 до 3420 (в среднем  $1410,4 \pm 543,6$ ) г. Продолжительность инициальной респираторной терапии составляла в среднем 28,5 дней. Потребность в кислороде сохранялась до 36–45 ( $36,3 \pm 4,2$ ) недель постконцептуального возраста. Манифестация БА у 31 (68,8%) ребенка отмечалась в первые 3 года жизни. О развитии БА свидетельствовало возобновление эпизодов БОС после продолжительной ремиссии БЛД (до 6 мес), при этом БОС характеризовался типичными для БА клиническими проявлениями (внезапное возникновение после контакта с аэроаллергенами, нормальная или субфебрильная температура тела, быстрое купирование бронхолитиками и после прекращения контакта с аллергенами). У всех больных отмечался отягощенный семейный аллергоанамнез. Сенсibilизация к аэроаллергенам была выявлена у большинства пациентов с астмой. В спектре аллергенов у детей преобладала сенсibilизация к бытовым (90%), пыльцевым (50%) и грибковым (50%) аллергенам. У всех детей была выявлена сенсibilизация одновременно к двум и более группам аэроаллергенов. Из бытового спектра преобладала сенсibilизация к клещам домашней пыли и шерсти кошки, из пыльцевого – микст сорных и пыльцевых трав. Детям с БА назначалась базисная (контролирующая) терапия в соответствии с общими принципами лечения заболевания.

### Бронхиальная астма у детей с сахарным диабетом 1-го типа

С позиций иммунопатогенеза сочетание данных заболеваний представляется необычным, так как за развитие БА и СД1 типа ответственные разные субпопуляции CD 4+ клеток Т-хелперов (Th) – Th2-клетки и Th1-клетки, соответственно. Согласно большинству сравнительных исследований эпидемиологии БА и СД1 у пациентов с СД1 частота БА была ниже, чем в группе контроля, включавшей пациентов не страдающих СД1, что может служить подтверждением Th1/Th2-концепции развития данных заболеваний [35].

С этим согласуются и собственные данные. Были проанализированы истории болезней 10240 детей с СД1, госпитализированных в МГДКБ за период с 2003 по 2015 гг., из них у 72 была диагностирована БА, что составило 0,7%. Возраст пациентов (49 мальчиков и 23 девочки) варьировал от 1 года до 17 лет (средний возраст  $10,12 \pm 3,97$ ), индекс массы тела от 13,2 до 41,4 ( $18,12 \pm 4,13$ ). Все дети были доношенными, кесаревым сечением родились 11 (15%) детей. У 36 (50%) детей СД1 был выявлен впервые. Средний стаж СД1 у детей с ранее установленным диагнозом составил  $4,42 \pm 2,14$  лет. На момент поступления в стационар у 59 (81,9%) детей отмечались признаки декомпенсации СД1, из них у 6 (8,3%) детей – с кетоацидозом, у 26 (36,1%) детей – с кетозом, 27 (37,5%) детей – без кетоза. Показатели гликированного гемоглобина наблюдаемых пациентов колебались от 4 до 15,4% (в среднем  $9,1 \pm 2,1\%$ ). Диагноз БА был установлен у детей в возрасте  $6,47 \pm 3,38$  лет. По тяжести течения БА пациенты распределились следующим образом: персистирующая средней степени тяжести была диагностирована у 79% больных, легкая персистирующая – у 15%, легкая интермиттирующая – у

Признаки	БЛД	БА
<b>Анамнез и клиническая картина</b>		
Недоношенность, респираторный дистресс-синдром и респираторная терапия в неонатальном периоде	++	+–
Отягощенный семейный аллергоанамнез	+–	++
Кашель, свистящее дыхание	++	++
Эпизодичность симптомов	+–	++
Постоянные симптомы, одышка	++	--
Сопутствующие атопические заболевания	--	++
Начало с неонатального периода	++	--
Гипотрофия	++	--
Регресс респираторных проявлений с возрастом	++	+–
<b>Результаты лабораторно-инструментальных обследований</b>		
Необратимое вздутие, буллы, лентообразные уплотнения на рентгенограммах грудной клетки	++	--
Гипоксемия	++	--
Обратимость бронхиальной обструкции	--	++
Легочная гипертензия и легочное сердце	+–	--
Эозинофилия крови	+–	++
Повышение уровня общего IgE	+–	++
Повышение уровня аллргенспецифических IgE	--	++
Ответ на терапию		
Бронхолитики	+–	++
Ингаляционные глюкокортикостероиды	+–	++

6%. У 60% детей БА была частично контролируемая, у 26% – контролируемая, у 14% – неконтролируемая. На момент госпитализации обострение БА имело место у 9 детей (12%), причем в 22% случаев приступ имел легкое течение, в 78% – среднетяжелое течение. Две трети (50) детей с БА не получали базисную терапию, остальные получали базисную терапию. По результатам исследования специфических IgE в спектре аллергенов у детей преобладала сенсibilизация к пыльцевым (35%), пищевым (30%) и бытовым (22%) аллергенам. Эозинофилия крови отмечалась у 28% детей.

Наличие двух таких серьезных хронических заболеваний, как астма и диабет, требует тщательного подбора лечения и мер, направленных на предотвращение осложнений каждого из этих. Детям, страдающим БА и СД1, необходимо своевременно назначить оптимальную противоастматическую терапию с использованием современных препаратов, что позволяет оптимизировать контроль СД.

### Гиподиагностика и ошибки диагностики бронхиальной астмы у детей

Таким образом, высокая частота свистящих хрипов у детей, фенотипическая «многоликость» БА и невозможность тестирования функции легких в первые 6 лет жизни определяют позднюю диагностику и, гиподиагностику заболевания, нередко приводя к ошибочным диагнозам. Частота ошибочных диагнозов при БА может достигать 62% [4]. При анализе медицинской документации наблюдавшихся нами детей с гиподиагностикой БА диагнозами при поступлении у них были: муковисцидоз, идиопатическая легочная гипертензия, коклюш, облитерирующий бронхит, пневмония, рецидивирующий синдром крупы, хронический бронхит [36, 37]. По нашим наблюдениям, нередко вместо диагноза БА у детей используются другие термины, которые можно назвать эвфемизмами. В филологии эвфемизм – это слово или выражение, употребляемое взамен другого, которое

Признак	Атопия	Инфекция
Наследственность по atopическим заболеваниям	Да	Нет
Сопутствующий atopический дерматит	Да	Нет
Рецидивирующее течение	Да	Нет
Эффект элиминации аллергенов	Да	Нет
Лихорадка	Нет?	Да?
Эозинофилия периферической крови/мокроты/назального секрета	Да	Нет
Эффективность антибиотиков	Нет	Да
Эффективность антигистаминных препаратов и бронхолитиков	Да	Нет

по каким-либо причинам неудобно или нежелательно произнести (по причине его табуированности, традиционного неприменения или грубости). Эвфемизмами БА у наблюдавшихся нами пациентов были такие термины, как «БОС», «РОБ», «рецидивирующий обструктивный аллергический бронхит», «респираторный алергоз», «формирующаяся БА», «астматический бронхит», «респираторное нарушение неуточненное», «аллергический трахеобронхит с обструктивным синдромом». Подмена диагноза БА «смягченными» из деонтологических соображений успокаивает родителей больного ребенка и дезориентирует врача, является причиной отсутствия контролирующей терапии или ее позднего назначения. Гораздо реже, по нашим наблюдениям, отмечалась гипердиагностика БА. Так, у одной девочки с диагностированной в возрасте одного года БА, с неэффективностью ингаляционных стероидов в возрасте 9 лет был диагностирован муковисцидоз. Однако чаще всего БА скрывается под «маской» рецидивирующих респираторных инфекций, у пациентов из группы диспансерного наблюдения «часто болеющих детей» (ЧБД) [38].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что большинство детей переносит в течение года от 3 до 5 эпизодов ОРВИ, причем заболеваемость выше у детей в возрасте до 10 лет (дети этого возраста болеют ОРВИ в 2–2,5 чаще, чем старшие дети). Пик заболеваемости приходится на 2–6-й годы жизни. Это связывают со значительным увеличением числа контактов в этом возрасте, посещением дошкольных учреждений, нормальным онтогенезом иммунной системы, который состоит в переключении иммунного ответа с преобладанием Th2, свойственного плоду и новорожденному, на иммунный ответ с преобладанием Th1, типичный для взрослых; созреванием лимфоидной ткани [39].

За рубежом считают нормальной частоту ОРЗ у детей до 8 эпизодов в год [40]. Отечественный подход отличается. В Российской Федерации выделена особая группа диспансерного наблюдения детей – ЧБД. Критерием отнесения детей к данной группе является частота эпизодов ОРЗ за год: 4 и более – у детей в возрасте до года, 6 и более – у детей 1–3 лет, 5 и более – у детей 4–5 лет, 4 и более – у детей старше 5 лет [41]. От 50 до 75% всех случаев ОРЗ у детей приходится на группу ЧБД.

Трудность диагностики астмы, как и АР, у ЧБД связана с тем, что клинические симптомы острых респираторных инфекций в большой степени сходны с симптоматикой данных респираторных аллергических заболеваний, и аллергическая этиология бронхиальной обструкции или назальных симптомов, как правило, подтверждается ретроспективно. Так, среди группы ЧБД, в том числе переносивших рецидивирующий бронхит, при углубленном обследовании

8,1 и 40% составили дети с недиагностированной БА среди 2431 и 90 обследованных пациентов, соответственно [42, 43], а у 80% детей с БА в анамнезе были выявлены частые респираторные заболевания, которыми они болели до 5–10 раз в год [44].

Инфекции респираторного тракта могут провоцировать обострения БА, а больные БА более подвержены респираторным инфекциям, чем здоровые. По образному выражению А.Милне (1927): «вот вопрос: что же раньше бывает – одышка, а насморк за ней, или все-таки насморк вначале» [45]. Отмечена сезонная взаимосвязь между частотой госпитализаций по поводу БА и увеличением количества ОРЗ. Склонность к рецидивирующим респираторным инфекциям затяжного характера, устойчивым к стандартным методам терапии, часто позволяет заподозрить аллергию. В табл. 7 представлены опорные пункты дифференциальной диагностики инфекционной и аллергической этиологии респираторных симптомов.

Среди перечисленных признаков особого внимания заслуживает повышение температуры тела. Лихорадка с явлениями ОРЗ может как предшествовать приступу БА, так и развиться вслед за ним. Это связано со взаимным действием вирусов и аллергенов на слизистую оболочку респираторного тракта в виде повышения проницаемости и развития воспаления. Вместе с тем, лихорадка во время приступов БА наблюдается сравнительно редко. Из 202 обследованных в стационаре детей она отмечена у 18,8%, в основном у детей младше 5 лет (13,3%), при этом тяжесть обострения БА находилась в обратной зависимости от степени выраженности лихорадки: у детей с тяжелым течением приступного периода заболевания лихорадка обычно отсутствовала, в то время как при легком течении она наблюдалась часто [46]. Среди причин отсутствия лихорадки у большинства детей с обострением БА обсуждаются тахипноэ во время приступа, усиливающее теплоотдачу за счет испарения; непирогенность Th2-цитокинов, участвующих в патогенезе БА (таких как интерлейкины-4, -5); повышение уровня кортизола в крови, являющегося противовоспалительным фактором [46, 47].

Таким образом, с учетом представленных данных основной задачей диагностического алгоритма у пациентов, относящихся к группе ЧБД, представляется максимально раннее выявление детей с аллергическими заболеваниями и выделение их из группы часто болеющих. Очень важно, чтобы наименование группы диспансерного наблюдения («ЧБД») не подменяло собой нозологический диагноз аллергического заболевания (АР или БА), как это, к сожалению, встречается. От этого зависит своевременность оказания медицинской помощи ребенку, ее соответствие стандартам, качество жизни детей и их родителей. Иммунная недостаточность имеет косвенное отношение к проблеме ЧБД, которые более нуждаются в аллергологическом, чем иммунологическом обследовании, так как частота АР/БА у них составляет 20–40% [48]. Необходимо помнить, что установление диагноза БА – всегда в интересах ребенка. Оценка респираторных симптомов (эпизоды бронхиальной обструкции, кашель) не в качестве проявлений рецидивирующих респираторных инфекций, а хронического аллергического заболевания легких, каким является БА, обеспечивает преемственность ведения и наблюдения больных, позволяя назначить контролируемую (базисную) и другую терапию БА и добиться контроля болезни. Это положение безусловно относится и ко всем другим группам детей с трудной для диагностики астмой.



## Литература

1. Sears M.R. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet*. 1997; 350: 11: 1–4.
2. Boner A.L., Martinati L.C. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev*. 1997; 7: 3–7.
3. Тюрин Н.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1974; 232. [in Russian]
4. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей. Пульмонология. 2002; 1: 72–77. / Sokolova L.V. Diagnosticheskie oshibki pri bronhial'noj astme u detej. Pul'monologija. 2002; 1: 72–77. [in Russian]
5. Illi S., von Mutius E., Lau S., Niggemann B., Grüber C., Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006; 368: 763–770.
6. Овсянников Д.Ю. Острый бронхит у детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (2): 75–84. / Ovsjannikov D.Ju. Ostryj bronhilit u detej. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2010; 5 (2): 75–84. [in Russian]
7. Gruber W. Bronchiolitis. In: Long S, Pickering L, Prober C, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1997; 1821.
8. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: ПедиатрЪ, 2012; 480. / Tatchenko V.K. Volezni organov dyhanija u detej: prakticheskoe rukovodstvo. M.: Pediatr##, 2012; 480. [in Russian]
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). / Под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2007; 103. / Global'naja strategija lechenija i profilaktiki bronhial'noj astmy (peresmotr 2006 g.). / Pod red. AG.Chuchalina. M.: Atmosfera, 2007; 103. [in Russian]
10. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995; 332 (3): 133–138.
11. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P.A., Frischer T., Getz M. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63: 5–34.
12. Cano-Garcinu O.A., Mora-Gandarillas I. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study. *Primary Care Respir. J*. 2014; 23 (1): 60–66.
13. Петровская М.И., Бахрадзе М.Д. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет. 2014; 14: 39–45. / Petrovskaja M.I., Bakradze M.D. Chasto sovershaemye oshibki pri diagnostike i lechenii bronhial'noj astmy u detej. Medicinskij совет. 2014; 14: 39–45. [in Russian]
14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 4-е издание. М.: 2012; 184. / Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktiki». 4-e izdanie. M.: 2012; 184. [in Russian]
15. Wright A.L., Taussig L.M., Ray C.G. et al. The Tucson Children's Respiratory Study II: Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am. J. Epidemiol*. 1989; 129: 1232.
16. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P. D., Sigurbergsson F., Bjarnson R. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV-bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65 (12): 1045–1052.
17. Shohat M., Levy G., Levi I. et al. Transient tachypnea of the newborn and asthma. *Arch. Dis. Child*. 1989; 64: 277–279.
18. Аллергический ринит и его влияние на астму - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 г. Российский аллергологический журнал (приложение). 2010; 215. / Allergicheskij rinit i ego vlijanie na astmu - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 g. Rossijskij allergologicheskij zhurnal (prilozhenie). 2010; 215. [in Russian]
19. Rossenwasser L.J., Sly P.D., Stein R., Stick S., Szeer S., Taussig L.M., Valovirta E., Vichyanond P., Wallace D., Weinberg E., et al. International consensus on (icon) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976–997.
20. Новик Г.А., Халева Е.Г. Глобальная инициатива по бронхиальной астме-2014. Диагностика и ступенчатая терапия. Что нового? Клиническая и неотложная педиатрия. 2015; 1 (1): 30–34. / Novik G.A., Haleva E.G. Global'naja iniciativa po bronhial'noj astme-2014. Diagnostika i stupenchataja terapija. Chto novogo? Klinicheskaja i neotlozhnaja pediatrija. 2015; 1 (1): 30–34. [in Russian]
21. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med*. 2013; 83: 243–249
22. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. Лечащий врач. 2015; 4: 34–44. / Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. i dr. Klinicheskie fenotipy bronhial'noj astmy u podrostkov: trudnosti diagnostiki i terapii. Lechashhij vrach. 2015; 4: 34–44. [in Russian]
23. Ненашева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы. Фарматека. 2013; 4: 41–46. / Nenasheva N.M. Sovremennoe predstavlenie o fenotipah bronhial'noj astmy. Farmateka. 2013; 4: 41–46. [in Russian]
24. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Ленинград, 1982; 28. / Fedoseev G.B. Sovremennoe predstavlenie o prichinah vzniknovenija, osobennostjah techenija i lechenija bronhial'noj astmy. Aktovaja rech'. Leningrad, 1982; 28. [in Russian]
25. Воронцов И. М. Особенности течения бронхиальной астмы у детей. Бронхиальная астма. Под ред. Г. Б. Федосеева. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996; 212–224. / Voroncov I. M. Osobennosti techenija bronhial'noj astmy u detej. Bronhial'naja astma. Pod red. G. B. Fedoseeva. SPb.: Medicinskoje informacionnoje agenstvo, 1996; 212–224. [in Russian]
26. Кузьменко Л.Г., Меркулова В.Ю., Котлуков В.К., и др. Гетерогенность бронхиальной астмы в детском возрасте. Педиатрия. 2013; 92 (3): 102–109. / Kuz'menko L.G., Merkulova V.Ju., Kotlukov V.K., i dr. Geterogennost' bronhial'noj astmy v detskom vozraste. Pediatrija. 2013; 92 (3): 102–109. [in Russian]
27. Кузьменко Л.Г., Пушко Л.В., Овсянников Д.Ю., и др. Синдром рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей и вклад инфекции в его развитие. Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2006; 2: 139–144. / Kuz'menko L.G., Pushko L.V., Ovsjannikov D.Ju., i dr. Sindrom recidivirujushhej bronhial'noj obstrukcii u detej i vklad infekcii v ego razvitie. Vestnik RUDN. Ser. Medicina. 2006; 2: 139–144. [in Russian]
28. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., и др. Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с микоплазменной и хламидийной инфекцией. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2004; 2–3: 146–149. / Ovsjannikov D.Ju., Kuz'menko L.G., Nazarova T.I., i dr. Bronhial'naja astma u detej, associirovannaja s mikoplazmennoj i hlamidijnoj infekciej. Allergologija i immunologija v pediatrii. 2004; 2–3: 146–149. [in Russian]
29. Hagan R., Minutillo C., French N. et al. Neonatal chronic lung disease, oxygen dependency, and a family history of asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1995; 20: 277.
30. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. / Под ред. Л.Г.Кузьменко. М.: МДВ, 2010; 152. / Ovsjannikov D.Ju. Sistema okazanja medicinskoj pomoshhi detjam, stradajushhim bronholegochnoj displaziej. Rukovodstvo dlja praktikujushhijh vrachej. / Pod red. L.G.Kuz'menko. M.: MDV, 2010; 152. [in Russian]
31. Wong P.M., Lees A.N., Louw J. et al. Emphiseма in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J*. 2008; 32: 321–328.
32. Jeng S. F., Hsu C. H., Tsao P. N. et al. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants. *Dev.Med. Child Neurol*. 2008; 50 (1): 51–57.
33. Eber E., Zach M. S.. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001; 56: 317–323.
34. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357: 1946–55.
35. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петрайкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения. Педиатрия. 2013; 92 (3): 121–126. / Ovsjannikov D.Ju., Haled M., Petrjajkina E.E. Bronhial'naja astma i saharnyj diabet u detej: slozh-

- nye vzaimootnosheniya. *Pediatrics*. 2013; 92 (3): 121–126. [in Russian]
36. Овсянников Д.Ю., Назарова Т.И., Беляшова М.А. и др. Бронхиальная астма, рецидивирующий синдром крупа и бронхоэктазы у ребенка с синдромом Крузона. *Медицинский совет*. 2014; 6: 70–72. / Ovsjannikov D.Ju., Nazarova T.I., Beljashova M.A. i dr. Bronhial'naja astma, recidivirujushhij sindrom krupa i bronhoektazy u rebenka s sindromom Kruzona. *Medicinskij sovet*. 2014; 6: 70–72. [in Russian]
37. Пушко Л.В., Овсянников Д.Ю., Кампос Е.С., и др. Трудности диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза: клиническое наблюдение. VII Всероссийская научно-практическая конференция. *Инфекционные аспекты соматической патологии у детей*. Сборник аннотированных докладов. М.: 2014; 194–201. / Pushko L.V., Ovsjannikov D.Ju., Kampos E.S., i dr. Trudnosti diagnostiki allergicheskogo bronholjogochного aspergilleza: klinicheskoe nabljudenie. VII Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija. *Infekcionnye aspekty somaticheskoy patologii u detej*. Sbornik annotirovannyh dokladov. M.: 2014; 194–201. [in Russian]
38. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 74–86. / Ovsjannikov D.Ju., Illarionova T.Ju., Pushko L.V., Kuz'menko L.G. Chasto bolejušie deti: chto eshhe krome infekcij? *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013; 12 (1): 74–86. [in Russian]
39. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. *Consilium-medicum*. 2004; 6 (2): 3–8. / Samsygina G.A. Chasto bolejušie deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii. *Consilium-medicum*. 2004; 6 (2): 3–8. [in Russian]
40. Bartlett J. G. *Management of respiratory tract infection*. 3rd Ed. Philadelphia, 2001: 178–182.
41. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Изд. НМА. 2003; 174. / Al'bickij V. Ju., Baranov A. A., Kamaev I. A. Chasto bolejušie deti. Nizhnij Novgorod: Izd. NMA. 2003; 174. [in Russian]
42. Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Гирина А.А., и др. Профилактика рекуррентных респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5 (6): 55–60. / Zaplatnikov A. L., Korovina N. A., Girina A.A., i dr. Profilaktika rekurrentnyh respiratornyh infekcij u chasto bolejuših detej. *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2010; 5 (6): 55–60. [in Russian]
43. Зиновьева Н. В., Давыдова Н. В., Щербина А. Ю., и др. Часто болеющие дети: мифы и реальность. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2005; 1 (4): 26–30. [in Russian]
44. Соколова Т. С. Бронхиальная астма у детей. *Частная аллергология*. / Под ред. А.Д.Адо. М.: Медицина, 1976; 261–290. / Zinov'eva N. V., Davydova N. V., Shherbina A. Ju., i dr. Chasto bolejušie deti: mify i real'nost'. *Allergologija i immunologija v pediatrii*. 2005; 1 (4): 26–30. [in Russian]
45. Milne A. A. *Sneezles. Now We Are Six*. New York: E. P. Dutton and Co., 1927.
46. Лихорадка у детей. / Под ред. А.Саиба Эль-Радхи, Дж.Кэролла, Н. Клейна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 125–129. / Lihoradka u detej. / Pod red. A.Saiba Jel'-Radhi, Dzh.Kjerolla, N. Klejna. M.: GJeOTAR-Media, 2013; 125–129. [in Russian]
47. El-Radhi A.S., Hogg C.L., Bungre G.K., et al. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch. Dis. Child*. 2000; 83: 158–162.
48. Ярцев М. Н., Яковлева К. П., Плахтиенко М. В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. *Российский аллергологический журнал*. 2006. Приложение. Сборник тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети»: 3–31. Jarcev M. N., Jakovleva K. P., Plachtienko M. V. *Immunnaja nedostatocnost' i chasto bolejušie deti*. *Rossijskij allergologičeskij žurnal*. 2006. Priloženie. Sbornik tematicheskijh statej po probleme «Chasto bolejušie deti»: 3–31. [in Russian]

**Сведения об авторах:**

**Овсянников Дмитрий Юрьевич** – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии РУДН, Москва

**Болибок Анна Михайловна** – ассистент кафедры педиатрии РУДН, Москва

**Халед Мустафа** – ассистент кафедры педиатрии РУДН, Москва

**Кравчук Дарья Андреевна** – аспирант кафедры педиатрии РУДН, Москва

**Ларина Варвара Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва

**Назарова Виктория Владимировна** – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог КДЦ МГДКБ, Москва

**Коробьянц Евгения Александровна** – студентка Медицинского института РУДН, Москва