

УДК 616.053.2-085:616.233/.248(571.55)

СТЕРЕОТИПЫ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ: ВАЖНЫЕ ПЕРЕМЕНЫ**Н.Л.Потапова, И.Н.Гаймоленко***Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39А***РЕЗЮМЕ**

Проведен анализ следования принципам базисной терапии, изложенным в рекомендациях Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008) и её эффективности у детей, больных бронхиальной астмой разной степени тяжести в период с 2008 по 2012 годы. Проанализировано 312 историй болезни детей с бронхиальной астмой в возрасте от 1 до 16 лет, в том числе 139 пациентов с легким течением, 98 – среднетяжелым течением и 75 больных тяжелой бронхиальной астмой. Симптомы заболевания представлены клиническим индексом, динамика функциональных параметров отражена разницей среднесуточной проходимости бронхов на начало и конец лечения. Установлено, что в хронологическом аспекте к 2011 году выявляется ориентированность на использование подхода «step-down» и замещение кромонов на ингаляционные кортикостероиды начиная с этапа легкого течения болезни, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. В сравнении с препаратами кромоглициевой кислоты, базисная терапия ингаляционными кортикостероидами в стадии обострения болезни способствует статистически достоверной редукции кашля, одышки, восстановлению вентиляционной функции легких в среднем на 66% в более короткие сроки.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, базисная терапия.

SUMMARY**BASIC THERAPY STEREOTYPES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN TRANSBAIKAL REGION: SIGNIFICANT CHANGES****N.L.Potapova, I.N.Gaymolenko***Chita State Medical Academy, 39A Gorkogo Str., Chita,
672090, Russian Federation*

The paper presents the analysis of basic therapy principles compliance with the National Programme «Bronchial Asthma in Children. Strategy of Therapy and Prevention» (2008) and its efficacy in children with different forms of bronchial asthma during 2008-2012. 312 case histories of children aged 1 to 16 years old with asthma, including 139 patients with mild, 98 with moderate and 75 with severe asthma were analyzed. The symptoms of the disease are presented by clinical index, the dynamics of functional parameters is reflected through the difference of average daily bronchial patency at the beginning and end of treatment. It was

found out that chronologically by 2011 there was a tendency to use a «step-down» approach and cromones substitution for inhaled corticosteroids for the mild form of the disease both in hospital and outpatient settings. In comparison with the medications made of cromoglicic acid, the base therapy with inhaled glucocorticoids in the acute stage of the disease contributes to a statistically significant reduction of cough, shortness of breath, recovery of lung function in average by 66% over a short period of time.

Key words: bronchial asthma, children, basic therapy.

Издание Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» в 1997 году стало простым, но поистине революционным шагом. Ее появление сопровождалось развитием ингаляционной фарминдустрии базисного направления (флунизолид, беклометазон). Национальная программа по своей сути стала выполнять роль настольной книги не только врачей-специалистов, но и врачей общей практики. Несомненная глобальность проблемы бронхиальной астмы (БА) была четко обозначена и разбита на сеть тесно взаимосвязанных между собой компонент, таких как базисная терапия, терапия неотложной помощи, образовательные программы, коррекция качества жизни пациентов [6].

Переломным моментом в тактике ведения пациентов с БА стала Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2008 года. Коренным образом изменился подход к стартовой базисной терапии детей, в особенности, с легким течением астмы [4, 7]. Стандарты предыдущих программ предполагали использование на ранних этапах заболевания и при легком его течении препаратов кромоглициевой кислоты. Согласно собственным наблюдениям и по литературным данным наибольшую эффективность эти препараты показывали у детей дошкольного возраста и при легком течении БА [1, 6]. Как правило, эти пациенты имели меньше коморбидных аллергозаболеваний, небольшой стаж БА. Национальная программа (2008) отдала лидирующие позиции ингаляционным монокортикостероидам и кортикостероидам, комбинированным с длительно действующими β_2 -агонистами (флутиказон/сальметерол, будесонид/формотерол) и призвала ориентироваться на тактику «step-down» [4, 5]. Проблемы, возникшие одновременно с данными рекомендациями, можно обозначить как следующие:

- преодоление стероидофобии как со стороны врача, так и пациентов и их родителей;
- соответствие вида базисной терапии на амбулаторном этапе стационарному;

- реформирование аптечных закупок лекарственных препаратов в соответствии с рекомендациями врачей.

Подобные трудности, несомненно, существовали у нас и оказали определенное влияние на воплощение в жизнь основных рекомендаций «Национальной программы» на территории Забайкальского края.

Целью исследования явился анализ эволюции стратегии базисной терапии БА в условиях обострения и на амбулаторном этапе у детей Забайкальского края в течение 2008-2012 гг., а также оценка эффективности противовоспалительного лечения.

Материалы и методы исследования

Проведен мета-анализ 312 историй болезни детей в возрасте от 1 до 16 лет, находившихся на лечении в отделении пульмонологии (зав. отд. Гаврикова О.В.) Краевой детской клинической больницы г. Читы (главный врач Комаров В.В.) в период с 2008 по 2012 гг. по поводу обострения БА. Скрининг историй болезни

проводился методом случайного отбора.

Изучены вид, объем стационарной помощи и рекомендуемой для проведения в амбулаторных условиях базисной терапии детям с БА разной степени тяжести. Вид базисной терапии, полноценность и корректность выполнения рекомендаций врача-специалиста на амбулаторном этапе отслеживались методом анализа данных формы 112, беседы с родителями. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) с поправками 1964 и 2008 гг. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

Всем детям был проведен сбор анамнеза, стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. В зависимости от степени тяжести пациенты были распределены на следующие группы (табл. 1). Соотношение мальчиков и девочек составило 2:1.

Таблица 1

Распределение детей в зависимости от тяжести течения БА в 2008-2012 гг. (абс/%)

Степень тяжести	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Легкая	24/44,4	26/44,8	30/45,5	31/45,6	28/42,4
Среднетяжелая	24/44,4	18/31,0	21/31,8	21/31,0	20/30,0
Тяжелая	12/22,3	14/24,2	15/22,7	16/23,4	18/27,3
Итого	54	58	66	68	66

Анализ показателей объективного статуса пациентов проведен при помощи интегрального показателя – клинического индекса, который представляет собой среднюю длительность симптомов бронхообструктивного синдрома у детей, больных БА.

Учитывались следующие конкретные симптомы:

- Длительность непродуктивного кашля у ребенка (в днях),
- Наличие приступа удушья хотя бы 1 раз в день (в днях),
- Наличие рассеянных сухих свистящих хрипов при аускультации (в днях).

Параметры пиковой скорости выдоха демонстрируют величину снижения обструктивных нарушений в виде разницы (ΔСЛБ, %):

$\Delta\text{СЛБ} = \text{Среднесуточная лабильность бронхов (начало лечения)} - \text{Среднесуточная лабильность бронхов (конец лечения)}$.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Распределение значений признаков проверено при помощи критерия Шапиро-Уилка. В связи с несимметричностью распределения количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала – 25 и 75 перцентилей. Оценку различий в группах проводили методами непараметрической статистики. Для сравнения количественных признаков в двух несвязанных выборках использовали критерий Манна-Уитни, в трех несвязанных выборках

применяли аналог однофакторного дисперсионного анализа – критерий Краскела-Уоллиса. Критическим значением статистической значимости считался $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе вида базисной терапии в условиях обострения отмечается значительная разница в хронологическом аспекте: в 2008 году объем терапии, представленной препаратами кромоглициевой кислоты (кромогликат натрия, недокромил натрия), составлял примерно 3/4 от всех пациентов, тогда как в последующие годы отмечается явное снижение применения этой группы препаратов и в 2012 году ни одному пациенту они не рекомендуются в качестве лечения в период обострения (табл. 2).

Для оценки эффективности терапии обострения в условиях стационара были сформированы критерии, позволяющие мониторировать динамику клинических симптомов и показателей внешнего дыхания на фоне различных препаратов базисной терапии. Анализ проведен у 274 больных в стадии обострения БА.

Критериями включения больных явились:

- сухой приступообразный кашель;
- объективные признаки бронхообструктивного синдрома;
- снижение пиковой скорости выдоха при исходном обследовании ниже 80%;
- увеличение суточной лабильности бронхов более

20%.

Учитывая переход современной базисной терапии с препаратов кромоглициевой кислоты к ингаляционным кортикостероидам (ИГКС), проведена сравнительная оценка (табл. 3) эффективности лечения обострения с использованием кромонов (кромогликат и недокромил натрия), ИГКС аэрозольного типа (беклометазон, флутиказон, флутиказон+сальметерол) и небулизированной формы ИГКС – суспензии будесонида (пульмикорт).

Клинический индекс продемонстрировал более быструю редукцию симптомов бронхообструкции при использовании в период обострения ИГКС. При легком течении БА симптомы бронхообструкции купировались менее, чем за 1 сутки, при среднетяжелом потребовалось около 2 дней. Наибольшая статистически значимая эффективность была достигнута на фоне будесонида ($p < 0,05$). Независимо от степени тяжести его применение сокращало сроки обструкции в среднем на 66%.

Таблица 2

Распределение пациентов по виду базисного препарата терапии обострения БА в условиях стационара (%)

Препарат	2008 г. (n=54)	2009 г. (n=58)	2010 г. (n=66)	2011 г. (n=68)	2012 г. (n=66)
Кромогликат натрия, недокромил натрия	66,6	41,4	7,6	-	-
Флутиказон	22,2	20,7	16,6	5,9	3,0
Беклометазон	11,2	17,2	7,6	4,4	-
Будесонид	-	19,0	68,2	86,7	92,4
Системные стероиды (преднизолон в/в)	-	1,7	-	3	4,6

Таблица 3

Эффективность лечения обострения БА в зависимости от вида терапии (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Легкая БА (n=110)			Среднетяжелая БА (n=96)			Тяжелая БА (n=68)	
	К	ИГКС	П	К	ИГКС	П	ИГКС	П
Клинический индекс, дней	1,25 [1,0–2,0]	0,94 [0,6–1,2]	0,75* [0,7–1,0]	2,1 [1,7–2,5]	1,75 [1,5–2,0]	1,5* [1,2–1,7]	3,7 [3,5–4,0]	2,8** [2,4–3,1]
p	p ₁ =0,006			p ₁ =0,005			p ₂ =0,004	

Примечание: здесь и в следующей таблице (*) p₁ – статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса; (**) p₂ – статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни. К – кромоны, ИГКС – ингаляционные кортикостероиды аэрозольного типа, П – пульмикорт.

Оптимальное распределение будесонида в дыхательных путях позволило достигнуть значимого улучшения функции легких ($p < 0,05$) по сравнению с базальной оценкой среднесуточной лабильности брон-

хов. Существенным является факт того, что даже тяжелое течение БА реагирует на прием будесонида весьма перспективно, и среднесуточная лабильность бронхов снижается на 17,5% (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность лечения обострения БА в зависимости от вида терапии (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Легкая БА (n=110)			Среднетяжелая БА (n=96)			Тяжелая БА (n=68)	
	К	ИГКС	П	К	ИГКС	П	ИГКС	П
ΔСЛБ, %	8,8 [5,0–9,5]	9,3 [7,0–12,0]	13,0* [11,0–15,0]	8,3 [6,0–10,5]	11,0 [9,0–14,3]	14,0* [10,0–17,5]	10,0 [8,0–12,5]	17,5** [15,0–21,0]
p	p ₁ =0,043			p ₁ =0,04			p ₂ =0,047	
Сроки лечения, дней	12,3 [10,5–14,3]	12,0 [11,0–13,0]	10,3 [8,0–13,5]	16,0 [13,0–19,0]	14,3 [12,0–16,5]	12,4* [10,0–14,7]	17,3 [15,0–19,5]	13,8** [12,0–16,0]
p	p ₁ =0,052			p ₁ =0,044			p ₂ =0,048	

Как показывает практика, вид и объем рекомендуемой базисной терапии в амбулаторных условиях зависит от наличия/отсутствия стероидофобии со стороны врача, степени комплайенса между врачом и пациен-

том, финансово-экономической компоненты. С 2008 по 2012 годы мы можем видеть четкую тенденцию приверженности аллергологов к новым рекомендациям по лечению в виде возрастающей доли ИГКС (табл. 5).

Таблица 5

Распределение пациентов с БА легкого течения по виду базисной терапии на амбулаторном этапе в 2008-2012 гг. (%)

Препарат базисной терапии	2008 г. (n=24)	2009 г. (n=26)	2010 г. (n=30)	2011 г. (n=31)	2012 г. (n=28)
Нет базисной терапии	8,3	7,7	10,0	6,4	7,1
Кромогликат натрия	41,6	30,8	13,3	-	-
Недокромил натрия	50	27,0	10,0	6,4	3,6
Беклометазон в суточной дозе до 250 мкг	-	11,5	20,0	25,8	21,4
Флутиказон в суточной дозе до 250 мкг	-	23,0	20,0	29,0	32,1
Монтелукаст	-	-	26,7	29,0	35,8

Базисная терапия при БА средней степени тяжести характеризовалась не только увеличением доли использования монокомпонентных ИГКС, но и нарастанием частоты приема флутиказон+сальметерол в 6 раз, будесонид+формотерол на 10% к 2012 году. Такие

ИГКС, как флутиказон и беклометазон к 2012 году использовались в 60% случаев, и общая доля ИГКС при среднетяжелом течении БА составила 100%, что свидетельствует о полном исключении из базисной терапии препаратов кромоглициевой кислоты (табл. 6).

Таблица 6

Распределение пациентов с БА средней степени тяжести по виду базисной терапии на амбулаторном этапе в 2008-2012 гг. (%)

Препарат базисной терапии	2008 г. (n=18)	2009 г. (n=18)	2010 г. (n=21)	2011 г. (n=21)	2012 г. (n=20)
Кромогликат натрия	22,2	16,7	-	-	-
Недокромил натрия	33,3	22,2	4,8	-	-
Беклометазон в суточной дозе до 400 мкг	22,2	27,8	38,1	23,8	9,5
Флутиказон в суточной дозе до 400 мкг	16,7	22,2	33,3	42,8	45,0
Флутиказон/сальметерол в суточной дозе до 500 мкг по флутиказону	5,6	11,1	19,0	23,8	30,0
Будесонид/формотерол в суточной дозе до 320 мкг по будесониду	-	-	4,8	9,5	10,0
Монтелукаст	-	-	-	-	-

Далее мы можем отметить, что практический опыт и клиническая эффективность комбинированных ИГКС привели к замещению данными препаратами 2/3 базисной терапии тяжелой астмы, доля небулизированного пульмикорта невелика – около 10%, что обусловлено использованием его в качестве базисной терапии преимущественно в группе детей раннего возраста. Такая же часть представлена комбинацией флутиказон/сальметерол+монтелукаст и будесонид/формотерол+монтелукаст. Отрадно, что ни в одном случае суточная доза ИГКС не превышает 1000 мкг (табл. 7).

Анализ фармакотерапии БА в Забайкальском крае за 2008-2012 гг. свидетельствует о приверженности врачей-пульмонологов и аллергологов рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008). Сле-

дует помнить, что переориентированность на внедрение терапии по типу «step-down», прежде всего, была направлена на возможность достижения полного контроля над болезнью с обеспечением надежного профиля безопасности [2–5, 7]. Модель «шаг вниз» ясно продемонстрировала возможности достижения «золотого стандарта», то есть полного контроля симптомов БА независимо от степени тяжести в сроки 10-14 дней. Практически утрачены позиции в использовании препаратов кромоглициевой кислоты – они сократились на 96% при легком течении БА и отсутствуют при лечении среднетяжелых форм. Структура ИГКС перестроилась на преобладающее участие в лечении как монокортикостероидов, так и препаратов с фиксированной комбинацией ИГКС и пролонгированных β₂-агонистов.

Таблица 7

Распределение пациентов с БА тяжелого течения по виду базисной терапии на амбулаторном этапе в 2008-2012 гг. (%)

Препарат базисной терапии	2008 г. (n=12)	2009 г. (n=13)	2010 г. (n=15)	2011 г. (n=16)	2012 г. (n=18)
Беклометазон в дозе 600-1000 мкг/сутки	33,3	30,8	20,0	12,5	5,5
Флутиказон в дозе 500-1000 мкг/сутки	41,7	38,4	26,7	12,5	5,5
Будесонид в дозе 1000 мкг/сутки	-	-	-	6,25	11,1
Флутиказон/сальметерол в дозе 500-1000 мкг /сутки	16,7	23,1	40,0	50,0	44,4
Будесонид/формотерол в дозе 320-640 мкг /сутки	8,3	7,7	13,3	12,5	22,2
Монтелукаст	-	-	-	-	-
Комбинация лутиказон/сальметерол+монтелукаст, будесонид/формотерол +монтелукаст	-	-	-	6,25	11,1

Выводы

1. Создание национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» является востребованным руководством для врачей специалистов и врачей общего профиля.

2. Изменение тактики лечения детской астмы с акцентом на назначение низких и средних доз моно- и комбинированных ИГКС при легкой и среднетяжелой астме имеет логичное отражение в позиции базисной терапии у пациентов Забайкальского края.

3. Использование разных форм ИГКС в терапии обострения БА способствует более быстрому купированию симптомов обструкции и восстановлению функциональных показателей внешнего дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей раннего возраста и дошкольников: особенности базисной терапии / Е.А. Вишнева, Р.М.Торшхоева., А.А.Алексеева, Ю.Г.Левина, К.Е.Эфендиева, А.Ю.Томилова, Н.И.Вознесенская // Педиатрич. фармакол. 2011. Т.8, №3. С.70–74.

2. Визель А.А. Бронхиальная астма: современные тенденции в лечении // Вестн. соврем. клин. медицины. 2011. Т.4, №3. С.14–17.

3. Лебеденко А.А., Лебеденко О.Б., Сависко А.А. Современные особенности противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей // Вестн. новых мед. технологий. 2011. Т.ХVIII, №2. С.299–301.

4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 4-е изд.

М.: Оригинал-макет, 2013. 184 с.

5. Охотникова Е.Н. Проблемные вопросы «step down» терапии бронхиальной астмы у детей // Астма та алергія. 2014. №1. С.42–51.

6. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Влияние симптомов бронхиальной астмы на качество жизни детей // Забайкальский мед. вестник. 2014. №3. С.106–110.

7. Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей / Н.Г.Герасимова, Л.А.Балыкова, Т.Е.Чашина, Н.А.Васькова // Практическая медицина. 2011. №3(51). С.132–135.

REFERENCES

1. Vishneva E.A., Torshhovieva R.M., Alexeeva A.A., Levina Ju.G., Efendieva K.E., Tomilova A.Ju., Voznesenskaya N.I. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2011; 8(3):70–74.

2. Vizel A.A. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2011; 4(3):14–17.

3. Lebedenko A.A., Lebedenko O.B., Savisko A.A. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2011; XVIII(2):299–301.

4. National Programme «Bronchial Asthma in Children. Therapy Strategy and Prevention». Moscow; 2013 (in russian).

5. Okhotnikova E.N. *Astma ta alergiya*. 2014; 1:42–51.

6. Potapova N.L., Gaymolenko I.N. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* 2014; 3:106–110.

7. Gerasimova N.G., Balykova L.A., Chashina T.E., Vaskova N.A. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 3:132–135.

Поступила 20.04.2015

Контактная информация

Наталья Леонидовна Потапова,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии,
Читинская государственная медицинская академия,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39А.

E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia L. Potapova,
MD, PhD, Associate Professor of Department of Pediatrics,
Chita State Medical Academy,
39A Gorkogo Str., Chita, 672090, Russian Federation.
E-mail: nataliapotap@yandex.ru