

Л.С. Намазова, Л.М. Огородова, Н.А. Геппе, Ю.Г. Левина, А.Г. Сурков, Ф.И. Петровский, К.Е. Эфендиева, И.И. Балаболкин, Н.И. Вознесенская, Д.С. Коростовцев, И.В. Сидоренко, Ю.С. Смолкин, А.А. Чебуркин

## Бронхиальная астма

НАСТОЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ РАЗРАБОТАНЫ СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ 2004-ГО ПО АВГУСТ 2005 ГГ. И НОСЯТ РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВКЛЮЧАЮТ АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ И ПОЗВОЛЯЮТ ВРАЧУ БЫСТРО ПРИНИМАТЬ ОБОСНОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ. ОНИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПОВСЕДНЕВНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ), ПРЕПЯТСТВУЮТ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЙ О НЕОБОСНОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И, ТАКИМ ОБРАЗОМ, СПОСОБСТВУЮТ ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. КРОМЕ ТОГО, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СТАНОВЯТСЯ ОСНОВОПОЛАГАЮЩИМ ДОКУМЕНТОМ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРОГО СТРОИТСЯ СИСТЕМА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей [1], которое проявляется:

- полной или частичной обратимой обструкцией дыхательных путей, возникающей вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отёка слизистой оболочки, инфильтрации подслизистой оболочки воспалительными клетками, гиперсекреции слизи, утолщения базальной мембраны;
- эпизодами кашля, свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди, которые, как правило, бывают связаны с воздействием специфических триггерных факторов и возникают преимущественно в ночное время или ранним утром;
- гиперреактивностью дыхательных путей.

**МКБ: J45** Астма; **J46** Астматический статус [*status asthmaticus*].

**Аббревиатуры:** БА – бронхиальная астма; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ<sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за 1 с; ИГК – ингаляционные ГК; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ЛС – лекарственные средства.

### Эпидемиология

БА – наиболее распространённое заболевание детского возраста, частота которого в США составляет 5–12% [2]. Чаще болеют мальчики, чем девочки (6% по сравнению с 3,7%), однако с наступлением пубертатного периода частота заболевания становится одинаковой у обоих полов [2]. БА чаще наблюдают у городских жителей, чем у сельских (7,1 и 5,7% соответственно) [3]. Заболевание тяжелее протекает у детей из семей с низким социальным статусом [4].

### Профилактика

#### Первичная профилактика

Первичная профилактика направлена на предотвращение возникновения заболевания у лиц из группы высокого риска. В настоящее время не существует пренатальных мероприятий, которые можно было бы порекомендовать для первичной профилактики БА [5].

Постнатальная профилактика предусматривает проведение следующих мероприятий.

- Следует поощрять грудное вскармливание, его преимущества включают защитный эффект относительно возникновения свистящих хрипов в раннем возрасте [6, 7].

- Курящих родителей детей необходимо предупредить о побочных воздействиях курения на ребёнка, в т.ч. об увеличении частоты возникновения свистящих хрипов в грудном возрасте; им необходимо оказать адекватную поддержку в процессе отказа от курения<sup>9</sup> [8–13]. Воздействие табачного дыма как пренатально, так и постнатально оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией<sup>а</sup> [5].

#### Вторичная профилактика

Мероприятия по вторичной профилактике ориентированы на детей, у которых доказано наличие сенсибилизации, но симптомов БА ещё нет. Это дети из групп риска, для формирования которых рекомендовано использование следующих предикторов (признаков, характеризующих высокий риск развития БА):

- Семейный анамнез БА или аллергии (риск БА до 50%, особенно если наследственность отягощена по линии матери).
- Наличие у ребёнка других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, риск БА – 10–20%).
- Повышение уровня общего IgE более 30 МЕ/мл в сочетании с выявлением специфических IgE-АТ к белкам коровьего молока/куриного яйца, к аэроаллергенам более 0,35 МЕ/мл (у ребёнка с атопическим дерматитом или аллергическим ринитом риск возрастает до 70%).

В целях вторичной профилактики БА в группах риска предлагается превентивная терапия цетиризином (ЕТАС, 34). Единственное доказанное профилактическое противоаллергическое действие показано в исследовании ЕТАС, продемонстрировавшем, что назначение цетиризина в дозе 0,25 мг/(кг·сут) в течение 18 мес детям из группы высокого риска (с отягощённым аллергоанамнезом и кожными проявлениями аллергии) с бытовой или пылевой сенсибилизацией приводит к снижению частоты бронхообструкции с 40 до 20%. В других более ранних исследованиях (Х) была установлена протективная роль специфической иммунотерапии в группах риска, однако наиболее значительное эпидемиологическое исследование («Preventive Allergy Treatment Study») ещё не завершено.

**Третичная профилактика** направлена на уменьшение воздействия провоцирующих факторов для улучшения контроля БА и уменьшения потребности в лекарственной терапии.

### Элиминационный режим

Соблюдение элиминационного режима может способствовать уменьшению тяжести течения уже существующего заболевания. Частый контакт с аллергенами у sensibilizированных пациентов способствует усилению симптомов БА, бронхиальной гиперреактивности, ухудшению функции лёгких [14–16].

Из аллергенов, с которыми человек контактирует в быту, следует выделить аллергены клещей домашней пыли, животных (имеющих шерсть или мех), тараканов и грибы.

- Мероприятия для уменьшения воздействия аллергенов клещей домашней пыли:

- ◆ Необходимо надевать непроницаемое покрытие на матрасы, подушки и одеяла<sup>9</sup> [17, 18].

- ◆ Ковры или ковровые покрытия следует заменить на линолеум или деревянные полы либо паркет [19].

- ◆ Все постельные принадлежности нужно еженедельно стирать в горячей (55–60 °C) воде [20].

- ◆ Ковры необходимо обрабатывать акарицидами и/или таниновой кислотой [21].

- ◆ Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [22].

- ◆ Мягкие игрушки нужно стирать в горячей воде или периодически замораживать [23, 24]. Применение домашних ионизаторов воздуха не приводит к уменьшению выраженности симптомов БА [25].

- ◆ Необходимо устранить очаги плесени и не допускать высокой влажности в квартире в течение всего года.

- Мероприятия для уменьшения контакта с аллергенами домашних животных:

- ◆ Не следует пускать животное в спальню или основную жилую комнату [26].

- ◆ Нужно заменить ковры или ковровые покрытия на линолеум или деревянные полы либо паркет.

- ◆ Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [27].

- ◆ Даже после полного удаления животных из дома может пройти много месяцев, прежде чем концентрация аллергена снизится до приемлемых величин [28].

- Заселение квартиры тараканами – важная причина аллергической sensibilizации, особенно в городских домах [29]. Однако мероприятия по борьбе с тараканами оказывают лишь частичный эффект [30].

Пищевая аллергия редко является фактором обострения БА, главным образом, у детей раннего возраста.

Риск аллергической sensibilizации у детей увеличивает пассивное курение [31, 32]. Оно также повышает частоту и тяжесть симптоматики у детей, страдающих БА. Всем пациентам с БА и родителям детей с БА следует воздерживаться от курения<sup>9</sup>.

Важным в плане профилактики БА является ограничение контакта с поллютантами внутри и вне помещений. Адекватная вентиляция и вытяжные устройства позволяют снизить концентрацию оксидов азота, угарного и углекислого газа, бытовых аэрозольей. Для ограничения воздействия летучих эфирных соединений не следует проводить ремонт помещений в присутствии больных детей или допускать их в только что отремонтированные квартиры. Необходимо помнить, что иногда в результате погодных и атмосферных условий создаются периоды особо интенсивного загрязнения атмосферного воздуха, когда более предпочтительным является нахождение дома в чистом, хорошо кондиционируемом помещении.

Пищевые факторы, как триггеры БА, могут быть актуальными в группе детей раннего возраста или у больных с

пыльцевой sensibilizацией. Из питания больных должны быть исключены все продукты, являющиеся причиной обострения болезни, после проведения элиминационно-провокационных тестов. Подлежат полному исключению из применения лекарственные препараты: ацетилсалициловая кислота и другие НПВП, в связи с их способностью запускать особые механизмы аллергии, которые могут привести к тяжёлым и угрожающим жизни обострениям БА. Важным является анамнестическое выявление аллергии на пенициллин с последующим исключением этой группы препаратов ввиду угрозы развития анафилактических реакций.

Одной из причин обострений и неконтролируемого тяжёлого течения БА могут быть частые вирусные респираторные инфекции, а также сопутствующие риносинуситы. В связи с этим полезной может быть ежегодная противогриппозная вакцинация, хотя доказательных данных относительно этих рекомендаций недостаточно.

### СКРИНИНГ

Всем детям старше 5 лет с рецидивирующими свистящими хрипами нужно проводить:

- спирометрию;
- пробы с бронхолитиком, физической нагрузкой;
- пикфлоуметрию с ведением дневника самоконтроля.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация тяжести БА по клиническим признакам (следует учитывать количество дневных симптомов в день/неделю, количество ночных симптомов в неделю, кратность применения  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия, значения ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> и суточные колебания ПСВ (вариабельность).

- Ступень 1: интермиттирующая БА.
    - ◆ Симптомы возникают реже 1 раза в неделю.
    - ◆ Короткие обострения.
    - ◆ Ночные симптомы возникают не чаще 2 раз в месяц.
      - ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ  $\geq$  80% от должных величин.
      - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> < 20%.
  - Ступень 2: лёгкая персистирующая БА.
    - ◆ Симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день.
    - ◆ Обострения могут влиять на физическую активность, сон.
    - ◆ Ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц.
      - ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ  $\geq$  80% от должных величин.
      - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> – 20–30%.
  - Ступень 3: персистирующая БА средней тяжести.
    - ◆ Симптомы возникают ежедневно.
    - ◆ Обострения могут влиять на физическую активность и сон.
    - ◆ Ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю.
    - ◆ Ежедневный приём ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия.
      - ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ от 60 до 80% от должных величин.
      - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> > 30%.
  - Ступень 4: тяжёлая персистирующая БА.
    - ◆ Симптомы возникают ежедневно.
    - ◆ Частые обострения.
    - ◆ Частые ночные симптомы.
    - ◆ Ограничение физической активности
      - ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ  $\leq$  60% от должных величин.
      - Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> > 30%.
- Наличие хотя бы одного признака тяжести состояния позволяет определить ребёнка в данную категорию. Дети с интермиттирующим течением БА, но с тяжёлыми обострениями должны получать терапию, как при персистирующей БА средней тяжести.

У детей с любой степенью тяжести, даже с интермиттирующей БА, могут быть тяжёлые обострения.

Такой тип классификации, основанный на степени тяжести, важен в ситуации, когда необходимо решить вопрос о стартовой терапии при оценке состояния пациента.

## ДИАГНОСТИКА

### Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующие детали.

- Наличие атопического дерматита, аллергического риноконъюнктивита либо отягощённый семейный анамнез по БА или другим атопическим заболеваниям.
- Наличие хотя бы одного из следующих симптомов:
  - ◆ кашель, усиливающийся преимущественно в ночное время;
  - ◆ рецидивирующие свистящие хрипы;
  - ◆ повторные эпизоды затруднённого дыхания;
  - ◆ рецидивирующее чувство стеснения в грудной клетке.
- Появление или усиление симптомов:
  - ◆ в ночное время;
  - ◆ при контакте с:
    - животными;
    - химическими аэрозолями;
    - клещами домашней пыли;
    - пылью;
    - табачным дымом;
  - ◆ при перепадах температуры окружающей среды;
  - ◆ при приёме ЛС (ацетилсалициловой кислоты, β-адреноблокаторов);
  - ◆ при физической нагрузке;
  - ◆ при ОРИ;
  - ◆ при сильных эмоциональных нагрузках;

При физикальном обследовании необходимо обратить внимание на следующие признаки, характерные для БА.

- Гиперэкспансия грудной клетки.
- Удлинение выдоха или свистящие хрипы при аускультации.
- Сухой кашель.
- Ринит.
- Периорбитальный цианоз – так называемые аллергические тени (тёмные круги под глазами из-за венозного застоя, возникающего на фоне назальной обструкции).
- Поперечная складка на спинке носа.
- Атопический дерматит.

Следует учитывать, что в стадии ремиссии патологическая симптоматика может отсутствовать (нормальная физикальная картина не исключает диагноза БА).

У детей в возрасте до 5 лет диагноз БА основывается главным образом на результатах клинического обследования. У детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизода свистящих хрипов, связанных с воздействием триггеров, следует подозревать БА, проводить обследования и дифференциальную диагностику.

### Лабораторные и инструментальные исследования Спирометрия

У детей старше 5 лет необходимо определить ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Спирометрия позволяет оценить степень обструкции, её обратимость и вариабельность, а также тяжесть течения заболевания. При оценке показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ важно учитывать этнические особенности и возрастные градации. При нормальной функции лёгких отношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ составляет более 80%, а у детей, возможно, более 90%. Любые значения ниже приведённых могут предполагать бронхиальную обструкцию. В пользу диагноза БА также свидетельствует

увеличение ОФВ<sub>1</sub> по крайней мере на 12% после ингаляции бронхолитика либо в ответ на пробную терапию ГК [33].

### Пикфлоуметрия

Пикфлоуметрия (определение пиковой скорости выдоха) – важный метод диагностики и последующего контроля за лечением БА. Последние модели пикфлоуметров относительно недороги, портативны, выполнены из пластика и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях с целью ежедневного объективного мониторинга течения БА. При оценке показателей ПСВ у детей обязательно учитывать рост ребёнка (существуют специальные нормограммы), но более информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед для определения индивидуального показателя [34]. ПСВ измеряют утром, когда показатель находится на наиболее низком уровне, и вечером перед сном, когда ПСВ обычно наиболее высокая, а в случае применения бронхолитиков – до и после их приёма. Ведение дневников для записи симптомов, результатов пикфлоуметрии и лечения играет важную роль в стратегии лечения БА. Мониторинг ПСВ может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания [35]. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГК [36].

### Выявление гиперреактивности дыхательных путей

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции лёгких в постановке диагноза БА могут помочь исследования реакции дыхательных путей на воздействие метахолина, гистамина или физической нагрузки. При диагностике БА эти тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность [37].

У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого теста совместно с определением ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА [38].

### Лабораторные исследования

Кожные тесты или определение специфических IgE в сыворотке крови мало информативны для диагностики БА, но эти исследования помогают выявить факторы риска и триггеры, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды [39].

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику БА чаще всего приходится проводить со следующими заболеваниями.

- Дисфункция голосовых связок (псевдоастма).
- Бронхиолит.
- Аспирация инородного тела или молока у детей грудного возраста.
- Муковисцидоз.
- Первичные иммунодефицитные состояния.
- Синдром первичной цилиарной дискинезии.
- Трахео- или бронхомаляция.
- Пороки развития сосудов, вызывающие внешнее сдавление дыхательных путей.
- Стеноз или сужение дыхательных путей, связанные с наличием гемангиом или других опухолей, гранулём или кист.

- Облитерирующий бронхиолит.
- Интерстициальные заболевания лёгких.
- Застойные пороки сердца.
- Туберкулёз.
- Бронхолёгочная дисплазия.
- Долевая эмфизема.

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание [40].

- Данные анамнеза:
  - ◆ появление симптомов заболевания в возрасте до 2 лет;
  - ◆ респираторный дистресс синдром и/или применение ИВЛ;
  - ◆ неврологическая дисфункция в неонатальном периоде;
  - ◆ отсутствие эффекта от применения бронхолитиков;
  - ◆ свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой;
  - ◆ затруднение глотания и/или рецидивирующая рвота;
  - ◆ диарея;
  - ◆ плохая прибавка массы тела;
  - ◆ сохранение потребности в оксигенотерапии более чем 1 нед после обострения заболевания.
- Физикальные данные:
  - ◆ деформация пальцев рук в виде «барабанных палочек»;
  - ◆ шумы в сердце;
  - ◆ стридор;
  - ◆ очаговые изменения в лёгких;
  - ◆ крепитация при аускультации;
  - ◆ цианоз.
- Результаты лабораторных и инструментальных исследований:
  - ◆ очаговые или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки;
  - ◆ анемия;
  - ◆ необратимая обструкция дыхательных путей;
  - ◆ гипоксемия.

#### Показания к консультации других специалистов

- Сомнительный или неуточнённый диагноз.
- Наличие симптомов с рождения или перинатальные заболевания лёгких.
- Неукротимая рвота.
- Тяжёлые инфекции верхних дыхательных путей.
- Персистирующий влажный кашель.
- Наличие в семейном анамнезе необычного заболевания органов грудной клетки.
- Плохая прибавка массы тела.
- Неожиданные клинические находки (очаговые изменения в лёгких, дисфагия, патологический голос или крик, инспираторный стридор).
- Отсутствие ответа на терапию (особенно при терапии ингаляционными ГК в дозе более 400 мкг/сут или необходимость частого применения пероральных ГК).

#### ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения [5, 39]. Целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием. Контроль БА является комплексным понятием, включающим, согласно рекомендациям GINA (*Global Initiative For Asthma, www.ginasthma.com*), совокупность следующих показателей.

- Минимальное количество хронических симптомов, включая ночные (в идеале симптомов нет).
- Минимальное количество обострений (или нечастые обострения).
- Отсутствие необходимости в скорой помощи.
- Минимальная потребность в  $\beta$ -адреномиметиках и других препаратах скорой помощи (в идеале не применяют).
- Отсутствие ограничений активности, включая физическую нагрузку.

- Циркадные вариации ПСВ менее 20%.
- Нормальная (близкая к нормальной) ПСВ.
- Отсутствие нежелательных лекарственных явлений или их минимальные проявления.

Достижение контроля БА должно быть целью терапии для всех пациентов вне зависимости от степени тяжести. Поскольку некоторые показатели, определяющие контроль БА, неоднозначны и открыты для интерпретации, были разработаны более строгие и чёткие характеристики контроля и выделено 2 его уровня (табл. 1). В исследовании GOAL было показано, что при терапии, направленной на достижение полного контроля, у значительной части пациентов (более 40%) возможно достижение полного контроля, а у большинства – достижение хорошего. Поскольку в исследовании GOAL включались дети 12 лет и старше, неизвестно, можно ли экстраполировать полученные данные на младшие возрастные группы.

Таблица 1. Критерии контроля БА

Показатели	Контроль заболевания	
	Хороший*	Полный*
	2 и более из приведённых ниже признаков	Все из приведённых ниже признаков
Дневные симптомы	≤ 2 дней с оценкой по балльной шкале > 1	Нет
Использование $\beta_2$ -адреномиметика	≤ 2 дней и ≤ 4 раз всего	Нет
Утренний показатель ПСВ	≥ 80% от должного значения каждый день	≥ 80% от должного значения каждый день
	Все из приведённых ниже признаков	Все из приведённых ниже признаков
Пробуждения ночью	Нет	Нет
Обострения	Нет	Нет
Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
Побочные эффекты от лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

\* Необходимо, чтобы пациент соответствовал указанным критериям на протяжении по меньшей мере 7 из 8 последовательных недель.

#### Показания к госпитализации

- Тяжёлое обострение:
  - ◆ затруднённое дыхание в покое, вынужденное положение, речь словами (отказ от еды у младенцев), возбуждение, сонливость или спутанное сознание, брадикардия или одышка (ЧДД более 30 в минуту).
  - ◆ Наличие громких свистящих хрипов или их отсутствие.
  - ◆ ЧСС более 120 в минуту (у детей грудного возраста более 160 в минуту).
  - ◆ ПСВ менее 60% от должной или наилучшей индивидуальной величины, даже после начальной терапии.
  - ◆ Истощение ребёнка.
- Отсутствие быстрой и сохраняющейся на протяжении не менее 3 ч явной реакции на бронхолитик.
- Отсутствие улучшения после начала лечения ГК в течение 2–6 ч.
- Дальнейшее ухудшение состояния.
- Социальное неблагополучие.

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Симптомы БА и их выраженность зависят от степени бронхиальной обструкции, являющейся следствием текущего

или остро развившегося воспаления в слизистой бронхиального дерева, а также бронхиальной гиперреактивности, поэтому препараты, применяемые для терапии БА, направлены на обеспечение проходимости дыхательных путей (препараты, облегчающие симптомы, или «средства скорой помощи»), а также на угнетение воспаления и контроль заболевания (препараты базисной терапии).

К средствам базисной терапии относят ЛС с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ГК, кромоны, антилейкотриеновые, анти-IgE и антицитокиновые препараты) и длительно действующие бронходилататоры (длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Наиболее эффективные средства базисной терапии в настоящее время – ИГК.

К средствам, облегчающим симптомы, относят ингаляционные короткодействующие  $\beta$ -адреномиметики (наиболее эффективные бронходилататоры), антихолинэргические препараты, препараты теофиллина с немедленным высвобождением и пероральные короткодействующие  $\beta$ -адреномиметики.

Выбор терапии основывается на тяжести БА, доступности антиаастматических препаратов, особенностях системы здравоохранения, соотношении риск/польза от применения препарата, культуре, личных обстоятельствах пациента и его семьи.

- ЛС для контроля заболевания принимают ежедневно длительно для достижения и поддержания контроля БА.
- Препараты неотложной помощи действуют быстро, устраняя бронхоконстрикцию и сопутствующие ей острые симптомы, такие, как свистящие хрипы, чувство стеснения в груди и кашель.

Препараты для лечения БА вводят различными путями: пероральным, парентеральным и ингаляционным. Последний предпочтительнее, его основные преимущества следующие.

- Обеспечивает непосредственное поступление ЛС в дыхательные пути.
- Быстрое начало действия. Например, бронхолитики при ингаляционном пути введения начинают действовать гораздо быстрее, чем после приёма внутрь [41, 42].
- Снижение системной биодоступности сводит к минимуму побочные эффекты.

При выборе устройства для ингаляции учитывают эффективность доставки ЛС, стоимость/эффективность и удобство применения [43]. У детей применяют три типа устройств для ингаляции: небулайзеры, ДАИ и ДПИ.

### Небулайзеры

Существует два типа небулайзеров: компрессорные и ультразвуковые. Их клиническая эффективность практически одинакова [44]. Доставку ЛС с помощью небулайзера осуществляют в течение 5 мин [45]. Небольшой дополнительный эффект достигается при удлинении времени ингаляции от 5 до 10 мин [46]. При обострении тяжёлой БА у всех детей грудного возраста и большинства остальных детей лучше применять небулайзер.

- ДАИ – наиболее широко распространённое устройство для ингаляционного введения бронхолитиков и противовоспалительных препаратов [47, 48]. При неправильной технике ингаляции рекомендуют применение ДАИ со спейсером, это способствует быстрому купированию симптомов у детей при обострении БА [49–52]. Использование спейсера значительно снижает депозицию ЛС в полости рта и глотки, улучшает его доставку в лёгкие, снижает количество местных и системных побочных эффектов, особенно при применении ингаляционных ГК [53–55].

Таким образом, применение спейсера рекомендуют всем пациентам, неспособным скоординировать вдох с активацией ингалятора, а также всем пациентам, применяющим ингаляционные ГК через ДАИ. Существуют специализированные спейсеры (бэбихалеры), снабжённые односторонним клапаном, препятствующим потере аэрозоля на вдохе и удерживающим частицы аэрозоля в спейсере на выдохе [56]. Эти спейсеры используют со специальной маской, подобранной по размеру рта, плотно прилегающей к лицу, что позволяет применять их у детей раннего возраста [57]. Назначение бронхолитиков через ДАИ со спейсером так же эффективно, как доставка этих препаратов через компрессорный небулайзер для купирования острого бронхоспазма у детей [58–73]. Для решения проблемы синхронизации вдоха и ингаляции предложены ДАИ, активируемые вдохом. Для активации ингалятора оказывается достаточной объёмная скорость вдоха 10–25 л/мин. Такие характеристики устройства делают его доступным для большинства больных БА даже при тяжёлой обструкции дыхательных путей.

**Таблица 2.** Выбор устройства для ингаляции у детей [76,77]

Возрастная группа	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
Младше 4 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–6 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с мундштуком	Небулайзер с лицевой маской
Старше 6 лет	ДПИ или ДАИ, активируемый дыханием, или ДАИ со спейсером	Небулайзер с мундштуком

- Применение ДПИ не требует синхронизации вдоха с активированием ингалятора. Клинический эффект при назначении ЛС через ДПИ и ДАИ одинаковый, даже при назначении бронхолитиков при обострении БА [74]. Более того, местные побочные эффекты возникают реже при назначении ингаляционных ГК через ДПИ [75]. В настоящее время существуют следующие виды ДПИ: турбухалер, дискус, дискхалер, аэролайзер. Рекомендации по выбору ингаляционного устройства у детей суммированы в табл. 2.

### ПРЕПАРАТЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

#### Кромоны

Кромоглициевую кислоту и недокромил применяют для лечения лёгкой интермиттирующей и персистирующей БА, БА физического усилия у детей [78, 79]. Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем ингаляционные ГК [80–87], в отношении клинических симптомов, функции внешнего дыхания, БА физического усилия, гиперреактивности дыхательных путей. Длительная терапия кромоглициевой кислотой при БА у детей по эффективности не отличается значительно от плацебо<sup>а</sup> [88–89]. Недокромил, назначенный перед физической нагрузкой, позволяет уменьшить тяжесть и продолжительность вызванной ею бронхоконстрикции [90]. Недокромил, так же как и кромоглициевая кислота, менее эффективен,

чем ингаляционные ГК [91–93]. Кромоны противопоказаны при астматическом статусе и приступах БА, когда требуется интенсивная бронходилатационная терапия. Роль кромонов в базисной терапии БА у детей ограничена, особенно у детей дошкольного возраста, в связи с отсутствием доказательств их эффективности. Проведённый в 2000 г. метаанализ не позволил сделать однозначный вывод об эффективности кромоглициевой кислоты как средства базисной терапии БА у детей<sup>в</sup>.

При неэффективности кромонов в течение 4–8 нед следует пересмотреть степень тяжести БА и перейти на ингаляционные стероиды.

**Таблица 3.** Расчётные эквивалентные дозы ИГК, мкг [105]

Препарат	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазон	100–400	400–800	>800
Будесонид	100–200	200–400	>400
Флутиказон	100–200	200–500	>500

### Ингаляционные глюкокортикоиды

В настоящее время ИГК являются самыми эффективными препаратами для контроля БА, поэтому их рекомендуют для лечения персистирующей БА любой степени тяжести<sup>а</sup> [5, 94]. У детей школьного возраста поддерживающая терапия ИГК позволяет контролировать симптомы БА, уменьшает частоту обострений и количество госпитализаций, повышает качество жизни, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов и уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке<sup>а</sup> [95–99]. Применение ИГК у детей дошкольного возраста, страдающих БА, приводит к клинически значимому улучшению результатов оценки состояния здоровья, включая балльную оценку дневного и ночного кашля, свистящего дыхания и одышки, физической активности, применения препаратов неотложного действия и использования ресурсов системы здравоохранения<sup>а</sup> [100–104]. В настоящее время ИГК являются единственными препаратами базисной терапии у детей младше 3 лет, эффективность которых доказана исследованиями, проведёнными в течение дли-

**Таблица 4.** Эквивалентные суточные дозы ингаляционных кортикостероидов в зависимости от возраста, мкг

Препарат	Возраст					
	Старше 12 лет		Младше 12 лет		Старше 12 лет	
	Старше 12 лет	Младше 12 лет	Старше 12 лет	Младше 12 лет	Старше 12 лет	Младше 12 лет
	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
Беклометазон*	200–600	100–400	600–1000	400–800	Более 1000	Более 800
Будесонид	200–600	100–400	600–1200	400–800	Более 1200	Более 800
Будесонид суспензия для небулайзера		500		1000		2000
Флутиказон	100–300	100–200	300–750	200–500	Более 750	Более 500

\* Дозы беклометазона на гидрофторалкановой (бесфреоновой) основе в 2 раза ниже.

тельного периода времени<sup>а</sup>. У детей применяют следующие ИГК: беклометазон, флутиказон, будесонид (табл. 3, 4).

При длительной терапии ИГК (в средней дозе 450 мкг/сут) никаких побочных эффектов на плотность костной ткани не выявили<sup>а</sup> [107–115]. У больных с лёгкой БА применение ИГК в дозе 400 мкг/сут или меньше не влияет на метаболизм костной ткани, однако применение более высоких доз (800 мкг/сут) приводит к торможению как процесса образования кости, так и её деградации<sup>а</sup> [116–121].

Применение ИГК в дозе 100–200 мкг/сут не оказывает никаких статистически или клинически значимых побочных эффектов на рост пациентов [122, 123]. Задержка роста может возникнуть при применении любого ИГК, если он назначен в достаточно высокой дозе и доза не соответствует тяжести заболевания [124, 125]. Больные БА дети, получающие лечение ИГК, во взрослом возрасте достигают нормальных итоговых показателей роста [126–128]. Лечение ИГК в дозе менее 400 мкг/сут обычно не сопровождается значимым угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей [129–131]. Длительная терапия ИГК детей (в возрасте от 1 года до 15 лет), страдающих БА, также не сопровождалась повышением частоты развития катаракты [133–136]. Клинически проявляющаяся молочница редко становится значительной проблемой у детей, получающих ингаляционные или системные ГК. Применение спейсеров уменьшает частоту кандидоза полости рта [137, 138].

### Системные глюкокортикоиды

Использование пероральных ГК у детей с БА ограничено обострениями, вызванными вирусными инфекциями [139–141]. Несмотря на то, что системные ГК эффективны в отношении БА, необходимо учитывать нежелательные явления при длительной терапии, такие, как угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, психические расстройства [142, 143].

### Ингаляционные $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы эффективны для поддержания контроля БА, их применяют в комбинации с ИГК [144] и перед интенсивной физической нагрузкой в тех случаях, когда стандартные начальные дозы не позволяют достичь контроля БА. Эффект этих препаратов сохраняется на протяжении 12 ч.

- Формотерол в виде ингаляций начинает оказывать действие через 3 мин, максимальный эффект развивается через 30–60 мин после ингаляции [145, 146].
- Салметерол в виде ингаляций начинает действовать относительно медленно, значимый эффект отмечают через 10–20 мин после ингаляции однократной дозы 50 мкг [147], а эффект, сопоставимый с таковым салбутамола, развивается через 30 мин [148]. Из-за медленного начала действия салметерол не следует назначать для купирования острых симптомов БА.

Дети хорошо переносят лечение ингаляционными  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия даже при продолжительном применении, а их побочные эффекты сопоставимы с таковыми  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия (в случае их применения по требованию).

### Пероральные $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы включают лекарственные формы салбутамола и тербуталина длительного действия. Эти препараты могут помочь в контроле ночных симптомов БА. Их можно использовать в дополнение к ИГК, если

последние в стандартных дозах не обеспечивают достаточного контроля ночных симптомов [149, 150]. Возможные побочные эффекты включают стимуляцию сердечно-сосудистой системы, тревогу и тремор.

### Комбинированные препараты

Комбинация длительно действующего  $\beta_2$ -адреномиметика и ИГК в низкой дозе более эффективна, чем увеличение дозы последнего [151, 152]. Комбинированная терапия салметеролом + флутиказоном через один ингалятор способствует лучшему контролю БА, чем длительно действующий  $\beta_2$ -адреномиметик и ИГК в отдельных ингаляторах [153]. На фоне терапии салметеролом+флутиказоном практически у каждого второго пациента можно достичь полного контроля БА. Отмечают значительное улучшение показателей эффективности терапии (ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>, частоты обострений, качества жизни) [154].

Терапия будесонидом+формотеролом в составе одного ингалятора обеспечивает лучший контроль симптомов БА по сравнению с одним будесонидом у пациентов, у которых ранее ИГК не поддерживали адекватного контроля симптомов [155].

Дозировки и побочные эффекты препаратов для контроля симптомов БА рассмотрены в табл. 5.

Таблица 5. ЛС для контроля симптомов БА

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Кромоглициевая кислота (ДАИ) Кромоглициевая кислота (раствор для ингаляций)	(5 мг) по 2–4 ингаляции 3–4 раза в день По 20 мг 3–4 раза в день через небулайзер	Минимальные побочные эффекты. Возможен кашель после ингаляции	Для достижения максимального эффекта может потребоваться 4–6 нед. Необходим частый режим дозирования
Недокромил (ДАИ)	(2 мг) по 2–4 ингаляции 2–4 раза в день	Возможен кашель после ингаляции	Некоторые дети не переносят вкус препарата
ИГК Беклометазон (ДАИ) Будесонид (ДПИ) Будесонид (небулайзер) Флутиказон (ДАИ)	50, 100, 250 мкг 50, 200 мкг 250 мкг/мл, 500 мкг/мл 25, 50, 125, 250 мкг Начальная доза зависит от тяжести заболевания; при достижении контроля дозу постепенно снижают (через 2–3 месяца) до минимальной эффективной	При применении высоких доз возможно истончение кожи, экхимозы. Местные побочные эффекты: осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки	Применение спейсера с ДАИ снижает риск развития кандидоза полости рта
Системные ГК Метилпреднизолон (табл.) Преднизолон (табл.) Преднизон (табл.)	Дозировка при ежедневном приёме для контроля симптомов 0,25–2,0 мг/кг в сутки. Короткий курс 1–2 мг/кг в сутки, максимально 60 мг/сут, 3–10 дней	Увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, истончение кожи, мышечная слабость; возможно обострение вирусных заболеваний	При длительном применении рекомендуют утренний приём ЛС. Короткий курс (3–10 дней) эффективен для быстрого достижения контроля БА
Метилксантины Теофиллин (табл., капсулы)	Начальная доза 10 мг/кг/сут, максимальная – 800 мг/сут в 1–2 приёма	Часто – тошнота, рвота. При больших концентрациях в сыворотке возможны тахикардия, аритмии	Часто необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови. На абсорбцию и метаболизм влияет много факторов, в т.ч. лихорадка
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Монтелукаст Зафирлукаст	6–14 лет: 5 мг перед сном >15 лет: 10 мг перед сном 12 лет: 20 мг 2 раза в день	При применении зафирлукаста возможно повышение активности трансаминаз печени	Оказывают положительный эффект при добавлении к ГК, но менее значимый, чем $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия
$\beta_2$ -Адреномиметики длительного действия: Формотерол (ДПИ) Салметерол (ДАИ) Сальбутамол (таблетки)	>6 лет: 4,5 мкг/1 доза, 9 мкг/1 доза 1–2 раза в сутки. > 4 лет 25 мкг/1 доза 2 инг. 2 раза в день. Дети: 3–6 мг/сут, максимальная доза 8 мг/сут. Подростки: 4 мг 1 раз в 12 ч	Возможны тахикардия, головная боль, беспокойство, тремор, гипокалиемия. У ингаляционных $\beta_2$ -адреномиметиков побочные эффекты менее выражены	Применяют в дополнение к противовоспалительной терапии. Сочетание с ИГК всегда эффективнее, чем повышение дозы последних. Так же эффективны, как пролонгированные теофиллины
Комбинированные препараты Салметерол+флутиказон (ДПИ) Салметерол+флутиказон (ДАИ) Формотерол+будесонид (ДПИ)	50+100, 50+250, 50+500 мкг 25+50, 25+125, 25+250 мкг Поддерживающая доза зависит от степени тяжести заболевания. >12 лет: 4,5+80; 4,5+160 мкг	Аналогичны таковым для отдельных препаратов. Одновременное применение ЛС не вызывает дополнительных побочных эффектов	—

### Метилксантины

Теofilлин значительно более эффективен, чем плацебо, в плане контроля симптомов БА и улучшения функции лёгких даже в дозах ниже обычно рекомендуемого терапевтического диапазона<sup>а</sup> [156–158]. Однократный приём лекарственной формы теofilлина с замедленным высвобождением в дозе 15 мг/кг перед сном эффективно предотвращает развитие ночных симптомов БА [158], длительная поддерживающая терапия оказывает незначительный эффект при БА физического усилия [159, 160]. Дозу теofilлина всегда следует подбирать индивидуально, а при использовании высоких доз необходим мониторинг концентрации теofilлина в крови за 2 ч перед приёмом следующей дозы [161]. Применение теofilлинов для лечения БА у детей проблематично из-за возможности тяжёлых быстро возникающих (сердечная аритмия, смерть) и отсроченных (нарушения поведения, проблемы в обучении и пр.) побочных эффектов [162–165].

### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст, монтелукаст) можно использовать в качестве альтернативного усиления терапии у детей при среднетяжёлой и тяжёлой БА в тех случаях, когда заболевание недостаточно контролируется применением низких доз ИГК. Несмотря на то что антилейкотриеновые препараты не изучались как средства монотерапии при лёгкой персистирующей БА у детей, GINA (2002) рекомендует их использование как альтернативный вариант монотерапии при лёгкой персистирующей БА у детей<sup>б</sup>. Мнение группы экспертов основано на улучшении функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше) при применении антилейкотриеновых препаратов в случае тяжёлого течения заболевания. Рекомендованные для детей дозы основаны на показателях фармакокинетики, поэтому оптимальная дозировка остаётся неопределённой. Безопасность зафирлукаста у детей младше 12 лет и безопасность и эффективность монтелукаста у детей младше 2 лет не изучены.

При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с тяжёлой [166–168] и среднетяжёлой [169] БА отмечают умеренное улучшение функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше)<sup>б</sup> [5]. Зафирлукаст обладает умеренной эффективностью в отношении функции внешнего дыхания у детей 12 лет и старше со среднетяжёлой и тяжёлой БА<sup>а</sup> [170–172].

### Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты (ипратропия бромид) при применении отдельно или в комбинации с другими бронходилататорами (в основном  $\beta_2$ -адреномиметиками) показаны для терапии бронхоспазма, ассоциированного с БА. Однако препараты этой группы в педиатрической практике применяют крайне ограниченно. Несмотря на большое количество исследований, подтвердивших преимущества комбинации антихолинергический препарат +  $\beta_2$ -адреномиметик по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -адреномиметиком, данные рандомизированного исследования, сравнившего эффективность этих двух подходов у детей, заставляют сомневаться в абсолютной целесообразности комбинирования антихолинергических препаратов и  $\beta_2$ -адреномиметиков при терапии тяжёлых обострений.

Безопасность и эффективность ипратропия бромида у детей младше 6 лет не установлены. У детей дошкольного возраста применение ипратропия бромида имеет лишь незначительное влияние на уровень контроля БА, рутинное применение антихолинергических препаратов в дополнение к  $\beta_2$ -адреномиметикам не оправдано.

### СРЕДСТВА НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики быстрого действия – самые эффективные из существующих бронхолитиков, их считают препаратами выбора для лечения острого бронхоспазма<sup>а</sup> [173, 174].

Таблица 6. Препараты неотложной помощи при БА

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Комментарии
$\beta_2$ -Адреномиметики:		Тахикардия, тремор, головная боль, раздражительность	При ингаляционном применении более быстрое начало действия по сравнению с пероральными формами. При использовании 1 баллончика за 1 мес. можно предположить плохой контроль БА, при использовании 2 баллончиков – тяжёлые угрожающие жизни обострения
Сальбутамол (ДАИ)	1 доза – 100 мкг По 1–2 ингаляции до 4 раз в день		
Сальбутамол (небулайзер)	2,5 мг/2,5 мл		
Фенотерол (ДАИ)	1 доза – 100 мкг По 1–2 ингаляции до 4 раз в день		
Фенотерол фл. р-р для небулайзерной терапии	1 мг/мл		
Антихолинергические препараты: Ипратропия бромид (ДАИ)	1 доза – 20 мкг По 2–3 ингаляции до 4 раз в день	Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	Более медленное начало действия, применяют при непереносимости $\beta_2$ -адреномиметиков
Ипратропия бромид фл. р-р для небулайзерной терапии	250 мкг/мл		
Фенотерол + ипратропия бромид ДАИ	По 2 ингаляции до 4 раз в день	Тахикардия, тремор скелетных мышц, головная боль, раздражительность.	—
Фенотерол + ипратропия бромид фл. р-р для небулайзерной терапии	В 1 мл фенотерола гидробромида 50 мкг ипратропия бромида 25 мкг	Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	
Теofilлины короткого действия: Аминофиллин (табл.)	150 мг >3 лет по 12–24 мг/кг в сутки	Тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, нарушения ритма	Необходим мониторинг концентрации теofilлина в сыворотке крови

Антихолинергические препараты имеют ограниченную роль в лечении БА у детей. Расширение бронхов после применения ипратропия бромида у детей школьного возраста очень вариабельно, но всегда меньше, чем после применения  $\beta_2$ -адреномиметика [175]. Основные препараты неотложной помощи при БА приведены в табл. 6.

Комбинация ингаляционного  $\beta_2$ -агониста быстрого действия и антихолинергического препарата обеспечивает более выраженный бронхорасширяющий эффект и должна быть назначена до лечения метилксантинами. Применение комбинации сопровождается снижением потребности в госпитализации.

Принципы диагностики обострений приведены в табл. 7.

**Таблица 7.** Определение тяжести обострений БА

Показатель	Лёгкое обострение	Среднетяжёлое обострение	Тяжёлое обострение	Стадия немого лёгкого
Одышка	При ходьбе; может лежать	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении	В покое; прекращает принимать пищу	—
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	Спутанность или заторможенность сознания
ЧДД*	Повышена	Повышена	Высокая (>30/мин)	Парадоксальное дыхание
Участие дополнительной мускулатуры, втяжение надгрудной ямки	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальное торакоабдоминальное движение
Сухие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
ЧСС*	<100/мин	100–120/мин	>120/мин	Брадикардия
ПСВ	>80%	60–80%	<60%	—
$P_aO_2$	Обычно нет необходимости измерять	>60 мм рт.ст.	< 60 мм рт.ст.	—
$P_aCO_2$	< 45 мм рт.ст.	< 45 мм рт.ст.	> 45 мм рт.ст.	—
$S_aO_2$	>95%	91–95%	<90%	—

\* Указаны показатели для детей школьного возраста и подростков, в каждом конкретном случае необходимо ориентироваться на возрастную норму.

**Таблица 8.** Объём базисной терапии у детей 5 лет и старше в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий $\beta_2$ -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день		
Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Степень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Степень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теофиллин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Низкие/средние дозы ИГК + длительнодействующий ингаляционный $\beta_2$ -адреномиметик	Средние дозы ИГК + теофиллин с медленным высвобождением Средние дозы ИГК + пероральный длительнодействующий $\beta_2$ -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Степень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + длительнодействующий ингаляционный $\beta_2$ -адреномиметик + один или более следующих препаратов при необходимости: теофиллин с медленным высвобождением, антилейкотриеновый препарат, пероральный длительнодействующий $\beta_2$ -адреномиметик, системный ГК	—

\* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинэргический препарат, или короткодействующий пероральный  $\beta_2$ -адреномиметик, или теофиллин с немедленным высвобождением.

**Таблица 9.** Объём базисной терапии у детей младше 5 лет в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий $\beta_2$ -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день		
Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Степень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Степень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теofilлин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Средние дозы ИГК	Средние дозы ИГК + теofilлин с медленным высвобождением Средние дозы ИГК + пероральный длительнодействующий $\beta_2$ -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Степень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + один или более следующих препаратов при необходимости: теofilлин с медленным высвобождением, ингаляционный длительнодействующий $\beta_2$ -адреномиметик, антилейкотриеновый препарат, системный ГК	

\* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинергический препарат, или короткодействующий пероральный  $\beta_2$ -адреномиметик, или теofilлин с немедленным высвобождением.

## СТУПЕНЧАТЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БА

### Степень 1, лёгкая интермиттирующая БА

У больных с лёгкой интермиттирующей формой БА симптоматика возникает только при контакте с аллергеном или триггером, однако в отсутствие контакта симптомы болезни у них полностью отсутствуют, а показатели функции лёгких находятся в пределах нормы. Интермиттирующую форму БА также диагностируют у больных с эпизодами БА физического усилия. Низкая частота появления симптомов и тот факт, что вне обострений показатели функции лёгких нормальные, являются обоснованием для того, чтобы **не** рекомендовать при этой форме БА длительную терапию противовоспалительными препаратами (табл. 8, 9). Нужно купировать только обострения болезни как таковые в зависимости от их тяжести (см. табл. 7).

В качестве средств неотложной помощи используют ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики быстрого действия<sup>а</sup>. Однако в некоторых случаях лечение по потребности может быть недостаточным, например у физически активных детей, у которых двигательная активность идёт не по запланированному графику. Таким детям можно назначать регулярный приём препаратов для контроля БА (в частности, ИГК)<sup>б</sup>. Если у пациента необходимость в приёме ЛС появляется чаще одного раза в неделю на протяжении более 3 мес, его следует расценивать как больного с лёгкой персистирующей БА. Дети с интермиттирующей БА, но с тяжёлыми обострениями должны расцениваться как имеющие персистирующую БА средней степени тяжести<sup>в</sup>.

### Степень 2, лёгкая персистирующая БА

Препараты выбора у детей любого возраста – ИГК в низких дозах (беклометазон, флутиказон, будесонид)<sup>а</sup> (см. табл. 8, 9). В качестве альтернативных препаратов для контроля БА рассматривают теofilлины замедленного высвобождения<sup>с</sup> и кромоны<sup>с</sup>. Монотерапия другими препаратами (кроме ГК) менее эффективно контролирует воспалительный процесс, лежащий в основе БА. **Если пациент начал длительную терапию с теofilлина медленного высвобождения, кромонов, а симптомы спустя 4 нед лечения всё еще сохраняются, следует назначить ИГК.** Исследования монотерапии  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия у детей выявили некоторую эффективность этих препаратов, однако результаты исследований противоречивы. Применение антилейкотриеновых препаратов у детей с лёгкой персистирующей БА не изучалось. У больных с более тяжёлыми формами заболевания препараты этой группы обладают умеренной эффективностью, поэтому можно сделать обобщение, что их можно использовать у некоторых пациентов для контроля БА<sup>д</sup>. У детей старше 12 лет в качестве стартовой терапии может быть выбрана комбинация ИГК и длительно действующего  $\beta_2$ -адреномиметика. Как было показано в исследовании GOAL, такой подход способен обеспечить полный контроль БА у большего количества пациентов при меньшей дозе ГК по сравнению с монотерапией ИГК.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, пациенту должен быть доступен ингаляционный  $\beta_2$ -адреномиметик, для купирования симптомов при необходимости, однако частота его применения не должна пре-

вышать 3–4 раз в сутки. Применение симптоматических препаратов более 4 раз в сутки указывает на плохой контроль БА на данной схеме терапии, в таких случаях следует считать, что пациент имеет более тяжёлую степень БА.

### Ступень 3, среднетяжёлая персистирующая БА

При среднетяжёлой персистирующей БА симптоматика возникает ежедневно в течение длительного времени или ночью, чаще 1 раза в неделю. Диагноз персистирующей БА средней тяжести ставят пациенту с исходным значением ПСВ до приёма ЛС более 60%, но менее 80% от должного или индивидуального лучшего значения и вариабельностью ПСВ от 20 до 30%. Если течение БА не удаётся контролировать низкими дозами ИГК (ступень 2), то такую БА следует расценивать как персистирующую средней степени тяжести. Больные со среднетяжёлой персистирующей БА должны ежедневно принимать противовоспалительные препараты, контролирующие течение заболевания (см. табл. 8, 9). Препаратами выбора у детей старше 5 лет являются ИГК (беклометазон, флутиказон, будесонид) в низких/средних дозах и  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия, а у детей младше 5 лет – ИГК в средних дозах. Лучше всего в качестве средств усиливающей терапии изучены ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия<sup>в</sup>. Кроме того, можно также применять теофиллин медленного высвобождения<sup>в</sup> и антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст)<sup>в</sup>. Эффективность этих препаратов варьирует у отдельных пациентов, поэтому дополнительную терапию следует выбирать индивидуально.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА у пациента должен быть ингаляционный  $\beta_2$ -адреномиметик короткого действия, который он должен использовать при необходимости для купирования симптомов, но не чаще 3–4 раз в сутки.

Если контроля БА достичь не удаётся, что выражается более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах или падением ПСВ, следует начать лечение, соответствующее ступени 4.

### Ступень 4, тяжёлая персистирующая БА

Терапией первого ряда при тяжёлой персистирующей БА у детей является комбинация ИГК (флутиказон, будесонид) в высоких дозах и ингаляционных длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков (салметерол, формотерол) (см. табл. 8, 9). С этой целью рекомендованы также препараты комбинированной терапии, так называемые фиксированные комбинации (флутиказон + салметерол, будесонид + формотерол). Клинические исследования показали, что пациентам с неадекватным контролем симптомов дополни-

тельное назначение  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия к базисной терапии ИГК даёт больший клинический эффект, чем увеличение дозы ИГК в 2 раза и более<sup>а</sup>. Хотя ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия лучше всего изучены и наиболее предпочтительны в качестве дополнительной терапии, однако можно использовать теофиллин медленного высвобождения<sup>с</sup>, антилейкотриеновые препараты<sup>в</sup>. В некоторых случаях на 2–4-х ступенях терапии может потребоваться применение короткого курса системных ГК для быстрого достижения контроля заболевания. По материалам Executive Summary of the NAEP Expert Panel Report (2002), рекомендуемая доза пероральных ГК для короткого курса составляет 1–2 мг/кг в сутки (по преднизону) и не должна превышать 60 мг/сут. Длительное лечение пероральными ГК следует начинать в минимально возможных дозах<sup>с</sup>, лучше всего в виде однократного приёма утром для сведения к минимуму возможных побочных эффектов. При переводе больных с пероральных ГК на ИГК необходимо наблюдать их на предмет развития симптомов надпочечниковой недостаточности. Как и всегда, необходимо мониторировать реакцию больного на разных схемах лечения и принимать индивидуальные терапевтические решения. Необходимо помнить, что у больных, получающих комбинированную терапию, снижение интенсивности терапии должно начинаться с уменьшения дозы ИГК примерно на 25% каждые 3 мес. После того как доза ГК составит менее 800 мкг будесонида в сутки (для детей младше 12 лет) или эквивалента, следует отменить дополнительную терапию<sup>в</sup>. На этапе уменьшения интенсивности терапии рекомендуется наблюдать пациента не реже 1 раза в 3 месяца.

При тяжёлой БА контроль над симптомами достигается далеко не всегда, в таком случае цель лечения заключается в получении наилучших возможных результатов.

В дополнение к базисной терапии используется  $\beta_2$ -адреномиметик короткого действия по потребности для облегчения симптомов, но желательно не чаще 3–4 раз в сутки.

Ступенчатый подход лечения БА подразумевает увеличение уровня терапии при возрастании степени тяжести заболевания. Если пациент уже получает лечение, классификация тяжести БА должна основываться на имеющихся клинических признаках и **дозах ежедневно принимаемых ЛС** (табл. 10). Например, пациенты с сохраняющимися (несмотря на проведение терапии, соответствующей данной ступени) симптомами лёгкой персистирующей БА должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА средней тяжести. То есть при ступенчатом подходе к терапии переход на более высокую ступень показан в том случае, если контроля не удаётся достичь или контроль

**Таблица 10.** Классификация тяжести БА по объёму ежедневной базисной терапии и реакции на лечение

Симптомы и функция лёгких на текущей терапии	Текущая ступень лечения		
	Ступень 1 (интермиттирующая)	Ступень 2 (лёгкая персистирующая)	Ступень 3 (персистирующая средней степени тяжести)
Ступень 1 (интермиттирующая)	Интермиттирующая	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести
Ступень 2 (лёгкая персистирующая)	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая
Ступень 3 (персистирующая средней степени тяжести)	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая
Ступень 4 (тяжёлая персистирующая)	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая

теряется на фоне проводимой терапии, причём необходимо быть уверенным, что пациент правильно принимает препараты. Целью лечения является достижение контроля над симптомами болезни с применением наименьшего количества препаратов.

Таким образом, комбинация текущего уровня симптомов и текущей степени лечения даёт возможность установить тяжесть БА для пациента и назначить соответствующее лечение. После того как контроль над заболеванием установлен и поддерживается в течение не менее 3 мес, следует провести попытку уменьшения объёма терапии и определить минимальное лечение, необходимое для сохранения контроля. Если контроль поддерживается не менее 3 мес, степень тяжести должна быть пересмотрена в соответствии с новым лечением.

### Ведение больных с обострением бронхиальной астмы

Алгоритм ведения больных с обострением БА рассмотрен в табл. 11.

#### ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Обучение пациента подразумевает установление партнёрства между ним, его семьёй и медицинским работником. Хорошее взаимопонимание очень важно как основа для дальнейшей хорошей подверженности лечению (комплаентности)<sup>8</sup> [176–179]. Пациентов необходимо обучить:

- избегать факторов риска;
- правильно принимать ЛС;
- различать ЛС для контроля заболевания и для купирования симптомов обострения;
- мониторингу симптомов заболевания, ПСВ (у детей старше 5 лет);
- распознавать признаки, предполагающие ухудшение БА, и предпринимать соответствующие действия;
- обратиться за медицинской помощью при необходимости.

#### ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Персистирующую БА более эффективно контролировать длительной противовоспалительной терапией, чем лечением только симптомов обострения заболевания.

Существует два подхода для достижения контроля над БА.

- Быстрое достижение контроля путём начала лечения с более высокого уровня (например, короткий курс пероральных ГК и/или применение более высоких доз ИГК в сочетании с  $\beta_2$ -адреномиметиком длительного действия

в дополнение к терапии, соответствующей степени тяжести БА у пациента).

- Начало лечения со ступени, соответствующей степени тяжести заболевания, с последующим поднятием на ступень вверх при необходимости.

Первый подход более предпочтителен.

Ступень вверх ("step up"): если контроль над заболеванием не достигнут. Улучшение состояния должно наступить в течение месяца (обязательно нужно проверить технику ингаляции ребёнка, комплаентность, исключить факторы риска).

Ступень вниз ("step down"): если контроль над заболеванием сохраняется в течение 3 мес; уменьшение количества ЛС и их дозировки (препаратов базисной терапии примерно на 25%) в соответствии со ступенчатым подходом для достижения минимального объёма лечения, необходимого для сохранения контроля. При комбинированной терапии снижение объёма терапии должно начинаться с ИГК до достижения дозы, эквивалентной 500 мкг по беклометазону, затем может быть рассмотрена возможность отмены второго препарата комбинации.

Терапию необходимо пересматривать каждые 3–6 месяцев (если контроль БА достигнут). Дополнительными и крайне важными компонентами ведения пациентов с БА являются постоянный мониторинг симптомов и ПСВ с ведением дневника самоконтроля и разработка индивидуального плана действий.

Мониторинг симптомов и ПСВ (для детей старше 5 лет, способных выполнять технику пикфлоуметрии) позволяет врачу и пациенту получать более объективную оценку течения заболевания и уровня контроля БА. Индивидуальный план действий, разрабатываемый врачом совместно с пациентом, представляет собой алгоритм действий, которые могут быть выполнены самим пациентом до обращения к врачу, в случае увеличения количества симптомов или значительном падении ПСВ. Эти действия обычно включают (в случае симптоматики лёгкого или среднетяжёлого обострения) удвоение дозы базисного противовоспалительного препарата, начало использования системных ГК, а также рекомендации немедленного обращения за неотложной помощью, если течение заболевания соответствует тяжёлому (среднетяжёлому) обострению.

#### ПРОГНОЗ

У детей с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов на фоне острой вирусной инфекции, не имеющих призна-

Таблица 11. Ведение больных с обострением БА

<p><b>Оценить тяжесть</b> ПСВ стойко &lt;80% от наилучшего индивидуального или должного показателя (в течение 2 дней подряд) или больше 70%, если нет ответа на введение бронхолитика. Клинические признаки: кашель, одышка, свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, западение надключичных ямок</p>		
<p><b>Начальная терапия:</b> ингаляционный <math>\beta_2</math>-адреномиметик быстрого действия до 3 раз за 1 ч</p>		
<p><b>Хороший эффект</b> Легкое обострение, если ПСВ 80% от должного или наилучшего индивидуального значения. Ответ на <math>\beta_2</math>-адреномиметик сохраняется в течение 4 ч: можно продолжать применение <math>\beta_2</math>-адреномиметика каждые 3–4 ч в течение 24–48 ч</p>	<p><b>Неполный эффект</b> Обострение средней тяжести, если ПСВ составляет 60–80% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК; добавить ингаляционный антихолинергический препарат; продолжать применение <math>\beta_2</math>-адреномиметика</p>	<p><b>Плохой ответ</b> Тяжёлое обострение, если ПСВ &lt; 60% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК; немедленно повторить введение <math>\beta_2</math>-адреномиметика; добавить ингаляционный антихолинергический препарат</p>
<p>Обратиться к врачу за дальнейшими рекомендациями</p>	<p>Немедленно (в этот же день) обратиться к врачу за рекомендациями</p>	<p>Необходима срочная госпитализация в отделение неотложной помощи</p>

ков атопии и atopических заболеваний в семейном анамнезе, симптоматика обычно исчезает в дошкольном возрасте и БА в дальнейшем не развивается, хотя могут сохраняться минимальные изменения функции лёгких и бронхиальная гиперреактивность. При возникновении свистящих хрипов в раннем возрасте (до 2 лет) вероятность того, что симптоматика будет сохраняться и в более позднем возрасте, невелика [180–182]. У детей раннего

возраста с частыми эпизодами свистящих хрипов, БА в семейном анамнезе и проявлениями атопии риск развития БА в возрасте 6 лет значительно увеличивается [183]. Мужской пол является фактором риска для возникновения БА в препубертатном периоде, однако существует большая вероятность того, что БА по достижении взрослого возраста исчезнет. Женский пол является фактором риска персистирования БА во взрослом возрасте.

**Список литературы опубликован в издании**

Клинические рекомендации. Педиатрия / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 272 с.