

Бронхообструктивный синдром в практике педиатра. Роль ингаляционной бронхолитической терапии

О.В. Зайцева

Заболевания, протекающие с **бронхообструктивным синдромом (БОС)**, у детей встречаются достаточно часто и иногда протекают тяжело, сопровождаясь признаками дыхательной недостаточности. Манифестируя, как правило, на фоне острой респираторной инфекции, БОС может быть проявлением многих патологических состояний, самыми распространенными из которых являются острый обструктивный бронхит и **бронхиальная астма (БА)**. Прогноз течения БОС может быть довольно серьезным, что зависит от основного заболевания, ставшего причиной обструкции, а также от своевременности проведения патогенетически обусловленных терапии и профилактики.

БОС обусловлен нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. **Клинические проявления** БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, малопродуктивного кашля. При выраженной обструкции могут появиться шумный выдох, увеличение частоты дыхания, усталость дыхательных мышц и гипоксемия. В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название “wheezing” – синдром свистящего дыхания (свистящие хрипы, выслушиваемые при аускультации или на расстоянии, служат основным клиническим симптомом БОС).

Термин “бронхообструктивный синдром” не может быть использован как самостоятельный диагноз. БОС является весьма гетерогенным состоянием и может быть проявлением многих **нозологических форм**. Так, у детей раннего возраста БА служит причиной БОС в 30–50% случаев. В то же время у младенцев причиной БОС нередко может стать аспирация, обусловленная нарушением глотания, врожденными аномалиями носоглотки, трахеобронхиальным свищем, гастроэзофагеальным рефлюксом. Также у детей первого года жизни причинами БОС могут быть пороки развития трахеи и бронхов, респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, иммунодефициты, внутриутробные инфекции, пас-

сивное курение. На втором-третьем году жизни клинические проявления БОС могут впервые возникнуть при БА, аспирации инородного тела, тимомегалии, миграции личинок гельминтов, облитерирующем бронхиолите, врожденных и наследственных заболеваниях органов дыхания, пороках сердца, протекающих с легочной гипертензией и др.

Существует несколько основных механизмов **патогенеза БОС**. Удельный вес каждого из них зависит от причины патологического процесса и возраста ребенка. Анатомо-физиологические и иммунологические особенности детей раннего возраста определяют высокую частоту формирования БОС у этой группы пациентов. Надо отметить влияние преморбидного фона на развитие и течение БОС. Важной особенностью формирования обратимой бронхиальной обструкции у детей является сочетание воспалительного отека, гиперсекреции вязкой слизи и бронхоспазма, что необходимо учитывать в комплексных программах терапии.

Лечение БОС

Лечение БОС прежде всего должно быть направлено на устранение причины заболевания. Второй по значимости является, безусловно, патогенетическая терапия. У детей с острым обструктивным бронхитом и БА бронхиальная обструкция обратима, в основе ее патогенеза лежит воспаление инфекционного и/или аллергического характера. Поэтому лечение БОС, развившегося у детей с обструктивным бронхитом и БА, должно включать противовоспалительную и бронхолитическую терапию, а также мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов. Тяжелое течение БОС требует проведения кислородотерапии, а иногда – искусственной вентиляции легких. Дети с тяжелым течением БОС нуждаются в обязательной госпитализации.

Препараты базисной терапии

Противовоспалительная терапия – основное направление в лечении БА. Объем противовоспалительной (контролирующей, базисной) терапии зависит, в первую очередь, от степени тяжести болезни. Рекомендуется ступенчатый подход к терапии – назначение более эффективных препаратов, увеличение количества и доз лекарств по мере возрастания тяжести БА.

Ольга Витальевна Зайцева – профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Наиболее эффективными противовоспалительными препаратами при БА являются **ингаляционные глюкокортикостероиды** (ИГКС). Детям с легкой персистирующей БА противовоспалительная терапия может проводиться и с использованием нестероидных противовоспалительных средств (кромогликат натрия, недокромил натрия), однако по эффективности они существенно уступают ИГКС. При недостаточном эффекте противовоспалительной терапии к лечению добавляют пролонгированные бронхолитики (теофиллины длительного действия или β_2 -агонисты длительного действия). Базисная терапия проводится длительно, не менее 3 мес. Глюкокортикостероиды эффективны и в комплексной терапии острой бронхообструкции.

Бронхолитические препараты

В качестве бронхолитических средств используют β_2 -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины.

Препаратами первого выбора для уменьшения острой бронхообструкции являются **β_2 -агонисты короткого действия** (сальбутамол, фенотерол и др.). При ингаляционном применении они дают быстрый (через 5–10 мин) бронходилатирующий эффект. Назначать их следует 3–4 раза в сутки. Препараты этой группы высокоселективны, благодаря чему их **нежелательные эффекты** (НЭ) минимальны.

Наибольшей безопасностью, позволяющей использовать его даже у младенцев, обладает сальбутамол. Сальбутамол предупреждает и купирует бронхоспазм, снижает сопротивление в дыхательных путях, а также предотвращает выделение гистамина и некоторых других медиаторов из тучных клеток. При применении через **дозированный аэрозольный ингалятор** (ДАИ) в рекомендуемых дозах концентрация сальбутамола в плазме крови очень низка или не достигает предела обнаружения.

Рекомендуется назначать β_2 -агонисты короткого действия преимущественно ингаляционно, так как их пероральный прием у детей достаточно часто может сопровождаться НЭ (тахикардией, тремором, судорогами). Разовая доза сальбутамола в ДАИ составляет 100–200 мкг (1–2 дозы), при использовании небулайзера она намного выше – 2,5 мг (небулы по 2,5 мл 0,1% раствора). Для купирования тяжелого, торпидного к лечению приступа БА допускается проведение 3 ингаляций β_2 -агониста короткого действия через небулайзер в течение 1 ч с интервалом в 20 мин.

Антихолинергические препараты блокируют мускариновые M_3 -рецепторы к ацетилхолину. Бронхолитический эффект ипратропия бромид развивается через 15–20 мин после ингаляции. Через спейсер с помощью ДАИ однократно ингалируют 2 дозы (40 мкг) препарата, через небулайзер – 8–20 капель (100–250 мкг) 3–4 раза в сутки.

Физиологической особенностью детей раннего возраста является наличие относительно небольшого количества β_2 -адренорецепторов, а с возрастом отмечается увеличение их числа и повышение чувствительности к действию медиа-

торов. Напротив, чувствительность М-холинорецепторов, как правило, достаточно высока с первых месяцев жизни.

Комбинированные бронхолитики, содержащие М-холинолитик (ипратропия бромид) и β_2 -агонист (фенотерол, сальбутамол), сочетают два механизма действия: стимуляцию β_2 -адренорецепторов и блокаду М-холинорецепторов. Действие их компонентов в такой комбинации синергично. Комбинацию фенотерол + ипратропия бромид применяют чаще через небулайзер, разовая доза у детей до 5 лет в среднем составляет 1 каплю на 1 кг массы тела 3–4 раза в сутки. В камере небулайзера препарат разбавляют 2–3 мл физиологического раствора.

К сожалению, в нашей стране до настоящего времени **теофиллины короткого действия** широко используются для купирования БОС, в том числе и у детей раннего возраста. Причинами этого являются низкая стоимость эуфиллина, его довольно высокая эффективность, простота использования и недостаточная информированность врачей. Эуфиллин, обладая бронхолитической и определенной противовоспалительной активностью, вызывает большое количество НЭ. Основным обстоятельством, ограничивающим использование эуфиллина, является его узкий терапевтический коридор (близость терапевтической и токсической концентраций). Европейское респираторное общество рекомендует использовать препараты теофиллина только при условии мониторингования его сывороточной концентрации, которая прямо не коррелирует с введенной дозой препарата. Оптимальная концентрация теофиллина в плазме составляет 8–15 мг/л. Возрастание концентрации до 16–20 мг/л сопровождается более выраженным бронхолитическим эффектом, но одновременно чревато большим количеством НЭ со стороны пищеварительной (тошнота, рвота, диарея), сердечно-сосудистой (аритмии), центральной нервной системы (бессонница, тремор рук, возбуждение, судороги) и метаболическими нарушениями. У больных, принимающих макролиды, фторхинолоны или переносящих респираторную инфекцию, замедляется клиренс эуфиллина, что может привести к НЭ даже при обычных дозах препарата.

В настоящее время эуфиллин принято относить к препаратам резерва и назначать при недостаточной эффективности β_2 -агонистов короткого действия и М-холинолитиков. Детям эуфиллин назначают в микстуре (в дозе 5–10 мг/кг/сут, разделенной на 4 приема), а при тяжелой бронхообструкции – внутривенно капельно в суточной дозе до 16–18 мг/кг, разделенной на 4 введения. Внутримышечно эуфиллин детям вводить не рекомендуется, так как болезненные инъекции могут усилить бронхообструкцию.

Муколитические препараты

Программу муколитической и отхаркивающей терапии детям с БА необходимо выбирать строго индивидуально с учетом клинических особенностей БОС. Детям с навязчивым малопродуктивным кашлем, отсутствием мокроты назначают щелочное питье и муколитические препараты

(бромгексин, амброксол). Целесообразно сочетать пероральный и ингаляционный пути введения муколитиков. Фитопрепараты детям с аллергией надо назначать с осторожностью.

Устройства для ингаляционной терапии

В настоящее время общепризнано, что наилучшим в пульмонологической практике является ингаляционный путь доставки лекарственных препаратов. Это обусловлено быстрым поступлением вещества непосредственно в дыхательные пути, его высокой местной активностью, снижением частоты и выраженности системных НЭ. Однако эффективность ингалируемого лекарственного препарата зависит от системы его доставки в дыхательные пути, техники ингаляции и дисциплины пациента. Многочисленными исследованиями доказано, что устройство для ингаляционной терапии влияет на результат лечения не меньше, чем сам лекарственный препарат.

Для ингаляционной терапии БОС эффективно используются следующие устройства: небулайзеры, дозированные аэрозольные ингаляторы (в том числе со спейсером или лицевой маской), порошковые ингаляторы, **активируемые вдохом ДАИ** (ДАИ-АВ).

Небулайзеры

Небулайзеры широко применяют в педиатрической практике, особенно у детей первых лет жизни. Небулайзер генерирует из раствора аэрозоль с мелкими частицами (около 5 мкм). К преимуществам небулайзерной терапии относятся легкость выполнения ингаляции, возможность доставки высокой дозы препарата и обеспечение проникновения его в плохо вентилируемые участки бронхиального дерева.

У детей раннего возраста необходимо использовать маску соответствующего размера, а начиная с 3 лет лучше использовать мундштук, так как применение маски снижает легочную депозицию препарата за счет его оседания в носу и носоглотке. Небулайзер рекомендуется для проведения бронхолитической, противовоспалительной и муколитической терапии у детей младшего возраста и при тяжелой бронхиальной обструкции. В то же время небулайзеры достаточно громоздки и неудобны для длительного ежедневного применения, а стоимость их достаточно высока.

ДАИ

Наиболее часто используются дозированные аэрозольные ингаляторы, которые компактны, надежны и доступны. Однако техника ингаляции с помощью ДАИ достаточно сложна. Даже взрослые пациенты часто делают ошибки, которые уменьшают доставку препарата в дистальные отделы дыхательных путей и снижают эффективность лечения. В широкомасштабном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что лишь 22,1% взрослых и 20% детей (предварительно инструктированных) правильно использовали ДАИ. Поэтому ДАИ без дополнительных устройств не могут применяться у детей.

Главная проблема при использовании ДАИ – трудность синхронизации вдоха и активации ингалятора (нажатия на баллончик). Более 70% пациентов не могут эффективно использовать ДАИ из-за необходимости сделать вдох одновременно с нажатием на баллончик. Решить эту проблему и повысить эффективность терапии можно, сочетая ДАИ со спейсером. Однако спейсер является дополнительным устройством, порой достаточно больших размеров, что делает его малоприменимым для самостоятельного использования ребенком (особенно вне дома), а спейсеры маленького объема дети часто теряют.

Порошковые ингаляторы

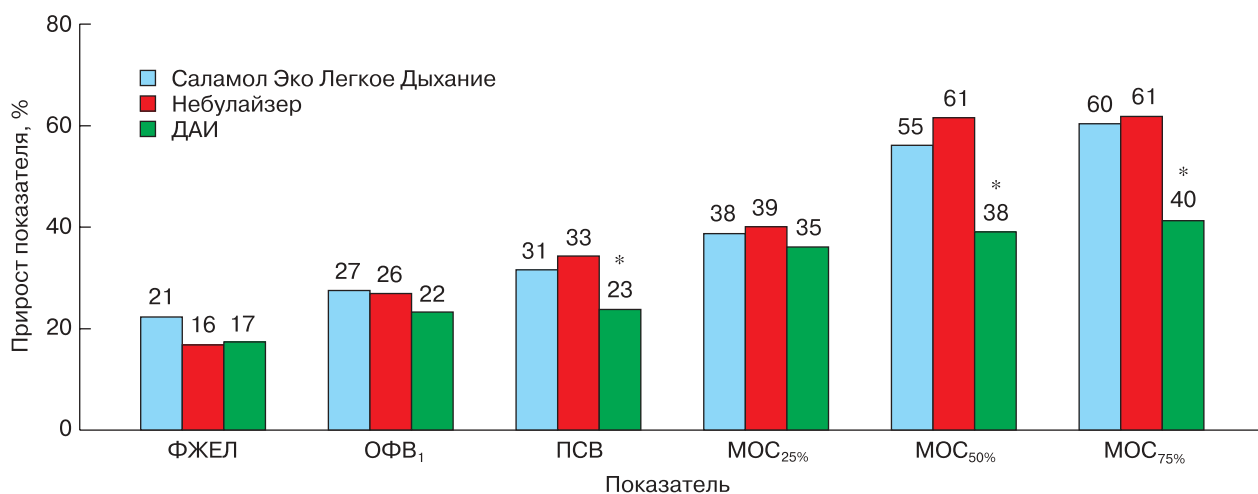
В последние годы в терапии БОС нашли широкое применение порошковые ингаляторы (турбухалер, мультидиск, аэролайзер и др.). Они компактны, надежны, просты в использовании и, как правило, снабжены счетчиком доз. Однако скорость вдоха, необходимая для эффективной ингаляции с помощью ряда порошковых ингаляторов, достигает 60–90 л/мин, в то время как ребенок дошкольного и младшего школьного возраста даже при легкой обструкции способен сделать вдох со скоростью не более 20–30 л/мин. Безусловно, это серьезно ограничивает использование порошковых ингаляторов в педиатрии.

ДАИ, активируемые вдохом

Реальной альтернативой перечисленным ингаляционным устройствам у детей являются ДАИ, активируемые вдохом. Выброс дозы аэрозоля из ДАИ-АВ происходит автоматически при вдохе пациента, что позволяет решить проблему координации вдоха с активацией ингалятора и значительно улучшает доставку аэрозоля в дыхательные пути. В исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что большинство детей в возрасте 3–10 лет могут правильно использовать ДАИ-АВ уже после нескольких минут обучения.

В России ДАИ-АВ известны под названием Легкое Дыхание: это бесфреоновые препараты сальбутамола – **Салламол Эко Легкое Дыхание** (СЭЛД) и беклометазона дипропионата (БДП) – **Беклазон Эко Легкое Дыхание**. Данные ингаляторы в качестве пропеллента содержат гидрофторалкан (ГФА), что делает их использование еще более предпочтительным. В частности, это позволяет улучшить доставку препарата в бронхи, так как ДАИ на основе ГФА создают меньшую скорость струи аэрозоля с более комфортной температурой (фреонсодержащие ингаляторы могли вызывать холодовой эффект – кашель, ларингоспазм и приступы затрудненного дыхания в момент ингаляции).

В исследовании с радиоактивной меткой было обнаружено, что у больных БА использование ДАИ-АВ позволяет увеличить легочную депозицию сальбутамола до 20,8% от номинальной дозы. Еще больше легочная депозиция при использовании Беклазона Эко Легкое Дыхание. Если у фреонсодержащего ДАИ респираторная фракция БДП (доля частиц размером <5 мкм) составляет только 4–7% от номинальной дозы, то у Беклазона Эко Легкое Дыхание



Динамика показателей функции внешнего дыхания при использовании различных систем доставки сальбутамола (n = 25). * – различия по сравнению с двумя другими группами достоверны, $p < 0,05$. Обозначения: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ.

она достигает 53–68%, причем остается стабильной в широком диапазоне скорости вдоха (25–137 л/мин). Клинически это приводит к увеличению эффективности более чем в 2 раза при уменьшении риска НЭ со стороны верхних дыхательных путей. В клинических исследованиях установлено, что переход с фреонсодержащих ДАИ, содержащих БДП, к терапии ультрамелкодисперсным БДП с пропеллентом ГФА (Беклазон Эко Легкое Дыхание) надо осуществлять со снижением дозы в 2 раза.

Эффективность и безопасность использования СЭЛД были продемонстрированы в работах как отечественных, так и зарубежных авторов. Нами было проведено **клинико-функциональное исследование**, в котором сравнивалась доставка сальбутамола с помощью ДАИ со спейсером, ДАИ-АВ (СЭЛД) и небулайзера у детей в возрасте 3–15 лет (n = 25). Все дети имели неконтролируемое течение БА с легкой (61,5%) или среднетяжелой (38,5%) бронхиальной обструкцией.

Нами установлено, что СЭЛД наиболее удобен для применения в детской практике, особенно у детей дошкольного и младшего школьного возраста, так как ингаляция проводится просто, не требуя синхронизации вдоха с активацией ингалятора, а сам ингалятор компактен. Выполнение ингаляций с использованием СЭЛД технически возможно у детей уже с трехлетнего возраста. При его применении количество ошибок в технике ингаляции значительно меньше по сравнению с обычным ДАИ. У детей с легкой/среднетяжелой обструкцией сальбутамол при использовании ингалятора Легкое Дыхание обеспечивает прирост функциональных показателей, сопоставимый с таковым при применении сальбутамола через небулайзер (рисунок). При этом СЭЛД оказывает достоверно более выраженное воздействие на средние и мелкие бронхи в сравнении с обычным ДАИ.

Субъективная оценка пациентами удобства и эффективности препарата при использовании СЭЛД была выше,

чем при применении ДАИ. Родители пациентов отметили удобство ингалятора Легкое Дыхание как более компактного и не требующего обязательного использования спейсера, который необходим в случае обычного ДАИ. Более простая техника использования ингалятора, активируемого вдохом, способствует повышению комплайенса пациентов и, как следствие, повышает эффективность лечения.

Таким образом, ДАИ, активируемые вдохом, являются устройствами первого выбора в терапии БОС у детей. Эти бесфреоновые ингаляторы высокоэффективны за счет оптимального распределения аэрозоля в дыхательных путях и высокой легочной депозиции. Их легко использовать, так как высвобождение лекарства инициируется вдохом и не требует координации вдоха с нажатием на баллончик. Низкая минимальная скорость вдоха (<25 л/мин), необходимая для активации устройства, позволяет применять ингалятор Легкое Дыхание даже у маленьких детей с умеренными проявлениями бронхиальной обструкции. ДАИ-АВ можно использовать как для купирования бронхообструктивного синдрома (Саламол Эко Легкое Дыхание), так и для контролирующей (базисной) терапии БА (Беклазон Эко Легкое Дыхание).

Рекомендуемая литература

- Геппе Н.А. и др. // Consilium Medicum. 2007. № 1. Прилож. С. 43.
- Зайцева О.В. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. № 1. С. 28.
- Firemann P. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. V. 86. № 5. P. 557.
- Giraud V., Roche N. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 2. P. 246.
- Leach C.L. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 6. P. S250.
- Lenney J. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 5. P. 496.
- Liard R. // Rev. Epidemiol. Sante Publique. 1995. V. 43. № 3. P. 242.
- Magnussen H. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 6. P. 549.
- Newman S.P. et al. // Thorax. 1991. V. 46. № 10. P. 712.