

© А. В. Камаев¹, И. В. Макарова¹,
Н. А. Пашенко², О. В. Трусова¹,
Д. С. Коростовцев¹

КОНТРОЛЬ НАД ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: ИЗМЕНЕНИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ

¹Кафедра «Аллергология и клиническая фармакология» ФПК и ПП, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

²Кафедра общей врачебной практики (семейной медицины), Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И. П. Павлова

Резюме. Тяжелая бронхиальная астма (БА) — это актуальная проблема педиатрической практики. По совокупности прямых и непрямых затрат БА лидирует в РФ и развитых странах, причем на пациентов с тяжелым неконтролируемым течением приходится до 70 % затрат системы здравоохранения. *Цель работы:* оценка контроля над симптомами БА в репрезентативной выборке детей-инвалидов в 2004 и 2009 гг. Показано уменьшение доли пациентов, не контролируемых БА, в 1,65 раза, снижение частоты экстренных госпитализаций в приступе БА в 4,87 раза и потребности в системных ГКС в 1,85 раза. Основные причины этих изменений — внедрение комбинированных противовоспалительных препаратов и ранняя диагностика и старт терапии тяжелой БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма; контроль; затраты; инвалидность.

Тяжелая бронхиальная астма (БА) является самостоятельной и крайне актуальной проблемой для педиатра и терапевта. Больные с тяжелым нестабильным течением БА, являются основной группой риска по летальным исходам, экстренным госпитализациям (в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии), вызовам скорой медицинской помощи и внеплановым обращениям за консультацией к районному пульмонологу/аллергологу [1, 3, 6, 9]. Современные исследования еще не определили причин развития тяжелой БА. Обсуждается наличие специальных генов, предопределяющих фенотип тяжелой БА изначально [9, 11]. Высказываются предположения о ведущей роли в формировании тяжелого течения астмы неблагоприятных воздействий внешней среды [10].

Доля пациентов с тяжелым течением среди всех зарегистрированных случаев БА у детей составляет от 7 до 12 % [3, 5]. Современные фармакологические препараты, при условии регулярного применения в адекватных терапевтических дозах, способны контролировать течение тяжелой БА у 85–90 % пациентов с этой формой заболевания [4]. Для этого необходимы выявление причиннозначимых аллергенов, проведение элиминационных мероприятий, подбор оптимальной базисной терапии и разработка письменного плана самостоятельных действий пациента в случае обострения. Тем не менее по совокупности прямых (экстренная медицинская помощь, госпитализации, медикаменты) и непрямых (пропуски занятий и оплата нетрудоспособности родителей) затрат это заболевание относится к группе лидеров в РФ и большинстве развитых стран [3, 8, 9]. Так, в США среднегодовые расходы государства, связанные с лечением астмы, достигают 6 млрд. USD [12]. Важно отметить, что внутри этой нозологической единицы расходы распределяются неравномерно: больные с тяжелой и трудно контролируемой БА, хотя и составляют не более 10 % среди всех пациентов, потребляют около 70 % всех затрачиваемых системой здравоохранения средств [9]. Именно эти пациенты представляют наибольшую трудность и для практического врача: требуют регулярной смены терапии для индивидуального подбора базисных препаратов, повторных диагностических тестов для верификации и уточнения диагноза.

Наиболее ощутимо снижение качества жизни именно у пациентов с тяжелым, особенно — тяжелым неконтролируемым течением БА [7]. Международные и национальные руководства подчеркивают значимость исследований проблемы тяжелого течения БА у детей, поисков методов наблюдения и профилактики [3, 9].

Современный международный согласительный документ предлагает замену понятия «тяжести» заболевания на «степень контроля» [9]. С учетом медико-социальных особенностей системы здравоохранения РФ полный отказ от деления астмы на степени тяжести невозможен. Наиболее рациональным представляется сочетание этих двух способов классификации заболевания. При этом в момент первичного осмотра ребенка, в дебюте заболевания либо при обострении после длительной ремиссии для правильного подбора терапии более адекватным будет определение

УДК: 616.248-053.2

Таблица 1

Эквивалентные высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [3, 9]

Препарат (действующее вещество)	Возрастная группа		
	До 6 лет	6–12 лет	Старше 12 лет
Беклометазон	> 200	> 400	> 500
Будесонид порошок	Не использовать	> 600	> 1000
Будесонид суспензия	> 500	> 1000	> 2000
Флутиказон	> 200	> 400	> 500

именно тяжести астмы у конкретного пациента. На фоне динамического наблюдения и при длительном применении препаратов базисной терапии необходимо оценивать контроль над симптомами БА, чтобы своевременно скорректировать дозировку. Сочетание и своевременное использование этих различных подходов к классификации астмы позволяет более безопасно, эффективно и индивидуально выбирать профилактические препараты из современного широкого арсенала противовоспалительных средств.

Группа детей-инвалидов по бронхиальной астме является репрезентативной выборкой для популяции педиатрических пациентов с тяжелой БА. С 2001 г. коллективом кафедры наблюдается группа детей-инвалидов нескольких районов Санкт-Петербурга, в том числе после достижения 18 лет и передачи для наблюдения в терапевтическую сеть. На основании оригинальной формализованной истории болезни ребенка-инвалида по БА формируются клинико-функциональные подгруппы с учетом патогенетических вариантов течения болезни и ответов пациентов на проводимое лечение [1]. Для комплексного анализа на сегодня доступны данные 161 ребенка-инвалида, продолжительность наблюдения от 2 до 9 лет.

Целью настоящей работы стала оценка в динамике контроля над симптомами БА по данным репрезентативной городской выборки детей-инвалидов в 2004 и 2009 гг. На основании сравнения клинико-анамнестических профилей предложены вероятные причины, обусловившие развитие этих изменений в клинике тяжелого течения БА у детей.

В настоящей публикации мы не будем касаться всего комплекса клинико-анамнестических характеристик, полученных в ходе обследования группы детей-инвалидов; в первую очередь мы остановимся на внедренном в практику городской детской аллергослужбы алгоритме подбора базисной терапии и сравнении результатов контроля над заболеванием в 2004 и 2009 годах.

В практической деятельности для оптимизации терапии ребенка с тяжелой трудноконтролируемой БА можно рекомендовать следующий алгоритм: на первом этапе — применение комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов (**иГКС**) с пролонгированными бета-адреномиметиками в средних

дозах (Симбикорт, Серетид, Фостер, Форадил-Комби) в течение четырех недель со строгим клиническим и функциональным мониторингом, направленным на исключение возможных побочных эффектов и оценку эффективности лечения. Подбор базисной терапии у пациентов моложе 6 лет обязательно требует участия аллерголога/пульмонолога; чаще всего в этой ситуации необходима комбинация противоастматических препаратов и средств для лечения сопутствующих аллергических заболеваний, отягощающих течение БА.

Сохранение симптомов БА и/или потребности в симптоматическом препарате после 4 недель терапии комбинированными препаратами в средней дозе по иГКС при правильной технике ингаляции, достаточном комплаенсе со стороны пациентов и родителей необходимо расценивать как критерий перевода пациентов на комбинированные препараты с высокими дозами по иГКС (табл. 1), сроком на 8 недель. Такая коррекция возможна, в том числе, и врачом первичного звена.

Отсутствие положительной динамики в этом случае в обязательном порядке требует консультации пульмонолога и/или аллерголога и проведения углубленной дифференциальной диагностики. В случае подтверждения диагноза БА можно рекомендовать усиление терапии антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст, зафирлукаст), иногда — применение пролонгированных препаратов теофиллина и обязательно — образовательную работу с родителями и ребенком.

Одним из способов профилактики терапевтически резистентной БА является раннее назначение адекватной противовоспалительной терапии, то есть раннее выявление и прогнозирование риска тяжелого течения БА у детей. Наиболее удобным и часто применяемым способом такого прогнозирования является использование комплекса клинико-анамнестических критериев (оценочных шкал) [9]. Для разработки такой шкалы мы сравнили частоты встречаемости различных анамнестических факторов в группах детей с тяжелым неконтролируемым и легким течением БА. Статистически значимые различия получены по признакам «эпизод(ы) синдрома бронхиальной обструкции на первом году жизни» (OD 1,29–7,78), «промежуток между первым СБО и

регистрацией диагноза БА менее 2 лет» (ОД 1,04–4,13) и «парадоксальный бронхоспазм при использовании ингаляторов» (ОД 1,11–13,89), (все $p < 0,05$); «повторные обращения за скорой медицинской помощью или экстренные госпитализации в первый год после первого СБО» (ОД 2,6–11,76) и «сопутствующий атопический дерматит» (ОД 1,62–8,93), (все $p < 0,01$) [2]. Наши данные позволяют использовать предлагаемую шкалу факторов риска при динамическом наблюдении пациентов раннего возраста с впервые зарегистрированной БА, а также при решении вопроса о длительности терапии ИГКС, возможности снижения дозы или перевода конкретного пациента на кромоны. Наличие у ребенка с зарегистрированной БА любого из перечисленных критериев требует использования базисной терапии, на которой достигнут контроль над симптомами, сроком не менее 12 недель перед попыткой снижения дозы базисного препарата.

При стартовом обследовании в момент включения в выборку в 2001–2004 гг. доля пациентов с неконтролируемым течением БА составила 44,7%, причем среди них более половины получали максимально возможную на тот момент терапию (высокие дозы ИГКС, более 800 мкг/сутки по «старому» беклометазона дипропионату, ХФУ). Именно в этой подгруппе концентрировались больные, переносившие в прошлом астматические статусы и затяжные периоды обострений, получавшие системные ГКС и склонные к большой суммарной длительности периодов обострения в течение года (вплоть до 10 месяцев). В то же время у части пациентов тяжесть состояния обуславливалась неадекватной базисной терапией (кромоны, низкие дозы ИГКС) и/или неадекватным выполнением назначений лечащего врача.

Эти данные соответствуют опубликованным в 2009 г. результатам работы экспертной группы ВОЗ/GINA по неконтролируемой тяжелой бронхиальной астме, предложившей выделить три основные клинические группы с отсутствием контроля БА:

- пациенты, не получавшие лечения;
- пациенты с отсутствием комплайенса;
- терапевтически резистентная астма — пациенты, не достигающие контроля при условии полного комплайенса и 4 недель комбинированной терапии высокими дозами по ИГКС.

По мере образовательной работы с пациентами, проведения дифференциальной диагностики для исключения конкурентных пульмонологических диагнозов и коррекции базисной терапии менялось и распределение детей по степени контроля над заболеванием. В сентябре–ноябре 2009 г. был завершен очередной этап многолетнего проспективного исследования репрезентативной выборки детей-

инвалидов по БА. Для этого анализировали карты диспансерного наблюдения и амбулаторные карты пациентов, проводили телефонные интервью с родителями. Часть пациентов приглашалась на индивидуальный прием для проведения физикального и инструментального обследования с оценкой показателей ФВД. Оценивали объем базисной терапии, степень контроля БА, а также частоту экстренных госпитализаций в обострении БА и частоту использования системных ГКС как косвенные критерии тяжести течения астмы.

По данным 2009 г., за 12 месяцев, предшествовавших обследованию, все пациенты получали ИГКС, в том числе в постоянной дозе — 81,1% пациентов. В 2009 г. 68% детей с тяжелым течением БА лечились высокими среднегодовыми дозами ИГКС, а 32% — средними, в том числе в виде комбинированных препаратов ИГКС с длительно действующими бета-агонистами. Это существенно ближе к современным стандартам базисной терапии тяжелой БА, рекомендуемым как национальными, так и международными согласительными документами. Отметим, что пациенты нашей группы постоянно наблюдаются районными аллергологами/пульмонологами по месту жительства, сотрудники кафедры осуществляют только консультативную помощь и сбор научных данных. Такие результаты базисной терапии отражают, во-первых, внедрение в работу практикующих специалистов актуальных рекомендаций; во-вторых — доступность современных противовоспалительных препаратов для детей с тяжелым течением БА в рамках как федерального (дети-инвалиды), так и регионального (остальные пациенты с БА) льготного лекарственного обеспечения.

Доля пациентов с неконтролируемым течением БА составила 27,4% от обследованной выборки детей с тяжелой БА. По сравнению с результатами 2004 г., эта подгруппа уменьшилась на 17,3%, то есть более чем в 1,5 раза. Принципиально важно, что такое перераспределение произошло не столько за счет увеличения доли пациентов, частично контролирующих течение астмы (рост в 1,17 раз), сколько за счет группы пациентов, полностью контролирующих течение БА, — рост в 1,44 раза. Данные изменения представлены на рисунке 1.

Кроме комплексной оценки степени контроля астмы по данным последних трех месяцев согласно рекомендациям последних международных согласительных документов (GINA-2006) [9], важным представляется и сравнение по таким критериям, как потребность в системных ГКС и частота экстренных госпитализаций по поводу обострений БА.

По данным 2004 г., за 12 месяцев, предшествовавших обследованию, системные ГКС (внутримы-

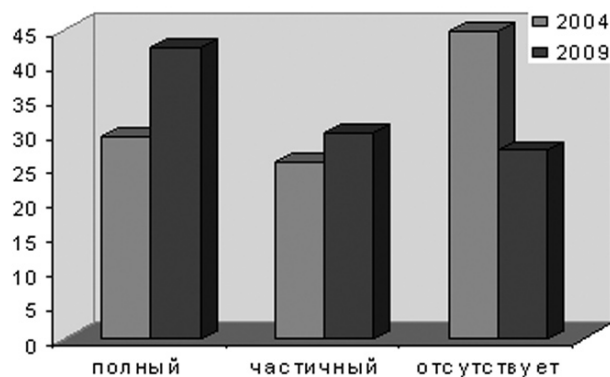


Рис. 1. Группы контроля астмы по годам

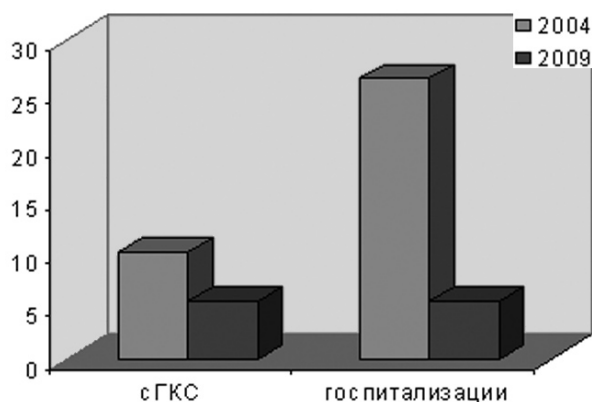


Рис. 2. Доля пациентов, нуждавшихся в системных глюкокортикоидсах и экстренных госпитализациях по годам

шечный либо пероральный преднизолон) курсами не менее 5 дней по поводу обострения БА хотя бы однократно получали 14 детей, или 10% пациентов. Максимальный срок применения составил 12 месяцев, то есть постоянный прием, 5 мг/сут преднизолона рег ос у девочки 12 лет, получавшей флютиказона пропионат 500 мкг/сут ингаляционно. При попытках отмены системной терапии у ребенка развивалась потребность в симптоматической терапии (сальбутамол 2–4 ингаляции в сутки ежедневно), падали показатели ПФМ.

В то же время в 2009 г. системные ГКС по поводу обострения БА хотя бы однократно получали 8 детей, причем длительность их использования составляла от 3 до 30 дней в год, а назначались эти препараты всегда после госпитализации в тяжелом приступе БА. Потребности в долгосрочном (более 1 месяца) применении системных ГКС в наблюдаемой группе детей с тяжелой БА в 2009 г. не зарегистрировано. Уменьшение потребности в применении системных ГКС за 5 лет составило 1,85 раза (рис. 2).

По данным 2004 г., за 12 месяцев, предшествовавших обследованию, экстренно госпитализировались по поводу обострения БА 26,3% пациентов. В 2009 г. этот показатель составил лишь 5,4% пациентов, за 5 лет отмечается его уменьшение в 4,87 раза (рис. 2). Это

изменение принципиально важно как с точки зрения качества жизни и риска инфекционных госпитальных осложнений у конкретного пациента, так и с точки зрения системы здравоохранения в целом, поскольку именно экстренная медицинская помощь, особенно стационарная, составляет основной объем затрат.

Опираясь на весь объем проанализированных данных, мы можем заключить, что основными причинами наблюдаемых изменений стали внедрение современных подходов к базисной терапии тяжелой бронхиальной астмы и более ранняя постановка диагноза и начало противовоспалительной терапии. Так, по данным 2009 г. комбинированные препараты (иГКС и длительно действующие бета-агонисты), предоставляемые больным в рамках льготного лекарственного обеспечения, использовали 67,6% пациентов, подавляющее большинство обследованной группы (в 2004 г., когда препараты необходимо было приобретать за наличный расчет, — только 2,5% пациентов). Кроме того, значительно выросла доля больных в возрасте младше 6 лет: с 5,9% в 2004 г. до 13,5% в 2009 г. (рост в 2,29 раза). Это изменение отражает не столько изменившуюся поло-возрастную структуру педиатрических пациентов с БА, сколько улучшение диагностики БА в раннем возрасте. Своевременная постановка диагноза позволяет обсудить с родителями ребенка и использовать весь комплекс элиминационных мероприятий, назначить адекватную базисную терапию, а значит, избежать риска повторных обострений, госпитализаций и создать оптимальные условия для роста дыхательной системы и формирования ее функциональных резервов.

Таким образом, для абсолютного большинства пациентов с тяжелым течением БА возможно достижение полного контроля над заболеванием при условии адекватной противовоспалительной терапии и достижения комплаенса с родителями и пациентом. Оптимальным на сегодня является комбинирование иГКС с длительно действующими бета-агонистами и/или с антилейкотриеновыми препаратами. Нарастивание дозы иГКС в монотерапии или, тем более, подключение системных ГКС не рекомендовано и может представлять опасность осложнений для детей, больных БА. Возможный путь профилактики терапевтически резистентных форм астмы — выявление факторов риска и прогнозирование тяжелой БА у детей, ведущее к своевременному назначению адекватных доз противовоспалительных препаратов.

Проблема тяжелого неконтролируемого течения БА и далее будет привлекать внимание научной общественности и самые современные методы исследования (фармакогенетика, цитохимия и др.); в клинической практике такие пациенты нуждаются в строго

индивидуальном подборе наиболее эффективных противовоспалительных средств. Кафедра «Аллергология и клиническая фармакология» ФПК и ПП СПбГПМА будет продолжать работу по комплексному изучению группы педиатрических пациентов с тяжелым течением БА, прогнозированию риска развития этого состояния и наблюдения за течением заболевания у этих пациентов в терапевтической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коростовцев Д. С., Камаев А. В. Динамическое наблюдение детей-инвалидов по бронхиальной астме // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 12–16.
2. Камаев А. В., Паршуткина О. Ю., Коростовцев Д. С. Факторы риска тяжелой бронхиальной астмы у детей // Аллергология. — 2005. — № 1. — С. 3–8.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. — М.: «Атмосфера», 2008. — 108 с., ил.
4. Огородова Л. М. Тяжелая бронхиальная астма у детей // Consilium Med. — 2001 (Приложение). — С. 25–33.
5. Петровский Ф. И., Огородова Л. М., Петровская Ю. А., Деев И. А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей // Аллергология. — 2004. — № 2. — С. 48–56.
6. Чучалин А. Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Consilium Med. — 2000. — Т. 2, № 10. — С. 5–9.
7. Чучалин А. Г., Белевский А. С., Смоленов И. В., Смирнов Н. А., Алексеева Я. Г. Качество жизни детей с бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2003. — № 4 (спецвыпуск «ИКАР»). — С. 25–48.
8. Чучалин А. Г., Медников Б. Л., Белевский А. С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России. (Формулярная система) // Аллергология. — 1999. — приложение 1. — 40с.
9. [GINA, 2006...] Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М.: Атмосфера, 2006. — 103 с.
10. European Allergy White Paper. — Brussels: The UCB Institute of Allergy, 1998. — 117 p.
11. Holloway J. W., Beghe B., Holgate S. T. The genetic basis of atopic asthma // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29 — P. 1023–1032.
12. Smith D. H., Malone D. C., Lawson K. A., Okamoto L. J., Battista C., Saunders W. B. A national estimate of the economic costs of asthma // Am J Respir Crit Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 787–793.
13. Xu J., Meyers D., Ober C. et al. Genomewide screen and identification of gene-gene interactions for asthma-susceptibility loci in three U. S. populations: collaborative study on the genetics of asthma // Am. J. Human Genetics. — 2001. — Vol. 68, № 6. — P. 1437–1447.

THE CONTROL OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: DYNAMICS FOR LAST 5 YEARS

A. V. Kamaev, I. V. Makarova, N. A. Paschenko, O. V. Trusova, D. S. Korostovtsev

◆ **Resume:** Severe bronchial asthma (BA) is an actual problem of pediatric practice. BA is the leader by the sum of direct and indirect costs in RF and in developed countries, severe uncontrolled patients consume up to 70% of healthcare expenses. The aim of the study was to evaluate the dynamics of BA control in a representative cohort of disabled children with BA from 2004 to 2009. The 1,65 times decrease of uncontrolled severe BA share, 4,87 decrease in emergency hospitalization rate and 1,85 times decrease in system GCS consume was shown. The usage of combined anti-inflammatory drugs and early age asthma intervention are the main reasons of these changes.

◆ **Key words:** bronchial asthma; control; costs; disability.

◆ Информация об авторах

Камаев Андрей Вячеславович — к. м. н., доцент

Макарова Ирина Вадимовна — к. м. н., доцент

Трусова Ольга Валерьевна — к. м. н., доцент

Коростовцев Дмитрий Сергеевич — д. м. н., профессор

Кафедра «Аллергология и клиническая фармакология» ФПК и ПП, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская, 2. E-mail: spb@gpma.ru

Пасченко Наталья Александровна — к. м. н., доцент

Кафедра общей врачебной практики (семейной медицины), Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И. П. Павлова, 197101, Санкт-Петербург, Л. Толстого, 6/8.

Kamaev Andrey Vyacheslavovich — MD, PhD.

Makarova Irina Vadimovna — MD, PhD.

Trusova Olga Valerevna — MD, PhD.

Korostovtsev Dmitry Sergeevich — MD, PhD, professor.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100 E-mail: spb@gpma.ru

Paschenko Natalya Alexandrovna — MD, PhD.

I. P. Pavlov State Medical University. 197089, St. Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16.