

Отечественный и международный консенсус по бронхиальной астме у детей

Н. А. ГЕППЕ, д.м.н., проф. Кафедра детских болезней. Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова.

За последние 20 лет значительно возросла распространенность БА, особенно среди детей. Причины данной тенденции не вполне ясны, отмечается рост аллергических заболеваний, улучшение их диагностики. В основе бронхиальной астмы у детей и взрослых лежат сходные патофизиологические механизмы, однако в связи с динамикой роста и развития детей клиническая картина заболевания и подходы к лечению имеют свои особенности в различные возрастные периоды. Несмотря на достижения, многие больные не удовлетворены результатами терапии и ощущают недостаток даже в элементарной помощи. По данным центров по контролю за заболеваниями в США (US centers for disease control), отмечается, что частота пропусков в школе может быть достоверным маркером тяжести заболевания и коррелирует с исходами терапии. Последствием астмы могут быть ограничения в обучении и социализации, ухудшающие у детей способность приобщения к нормальной активности. Бронхиальная астма у детей представляет хроническое заболевание, оказывающее влияние не только на больного ребенка, но также членов его семьи и общество. Неполный, субоптимальный контроль над заболеванием ведет к ограничениям в выборе профессии, отдыха, развлечений в течение всей детской и взрослой жизни.

Усиление взаимодействия между специалистами пульмонологами, аллергологами, участковыми врачами, общественными организациями необходимо для совершенствования помощи детям с БА.

Появление в 1995 г. «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma — GINA) явилось толчком для создания Национальных программ по лечению БА в различных странах мира. В России Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» была издана в 1997 г. специалистами, занимающимися проблемами бронхиальной астмы у детей. Национальная программа явилась толчком для создания различных методических документов по проведению эпидемиологических исследований, изучения качества жизни, критерия эффективности лечебных и реабилитационных программ, широкого распространения Астма-школ.

Эпидемиологические исследования, проведенные с использованием вопросника ISAAC (International Study Asthma and Allergy in Children) в различных регионах России, свидетельствуют о недодиагностике БА у детей, на учете состоят только 50-60% детей, больных БА.

В 2002 г была подготовлена новая редакция GINA, переведенная на русский язык по инициативе Всероссийского научного общества пульмонологов. В этом документе существенная часть посвящена вопросам диагностики, лечения и профилактики БА у детей. Каждая глава содержит современные научные данные, отвечающие в основном высокому уровню доказательств. Использована система предложенная NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute). Категория А — это доказательства полученные в хорошо организованных, с хорошим дизайном рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ), которые обеспечивают доказательствами со сходными постоянными результатами в популяции, для которой сделаны эти рекомендации. При этом необходимо существенное число исследований и существенное число участников. Категория В — также РКИ, однако с ограниченным числом участников, или подгрупп, или метаанализ РКИ. К категории С отнесены доказательства полученные из исходов неконтролируемых или нерандомизированных

работ или наблюдений, это, по сути, клинические наблюдения. Категория D представляет согласованное мнение, основанное на клиническом опыте или знаниях, используется только в случаях, когда положения некоторых руководств кажутся ценными, но клинические данные недостаточны для размещения в другой категории.

У детей на ранних этапах БА нередко диагностируется как вариант бронхита, и в результате больные получают неадекватное и неэффективное в данном случае лечение антибиотиками, противокашлевыми средствами. Хотя существует множество различных причин появления дистанционных свистящих хрипов у детей, бронхиальная астма является наиболее частой причиной бронхиальной обструкции. Такие клинические симптомы, как диспноэ, затрудненное дыхание, дистанционные свистящие хрипы, свистящее дыхание, гиперинфляция, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры можно выявить в различной степени у больных в период обострения. Настораживающими в отношении БА являются появление свистящего дыхания или кашля после физической нагрузки, воздействия аллергенов или поллютантов, затяжное течение ОРВИ с явлениями обструктивного бронхита. Дополнительным критерием может быть положительный эффект противоастматического лечения.

Астма у детей сочетается с атопией, которую определяют как гиперпродукцию IgE на эпитопы, экспрессируемые на обычных окружающих аллергенах (клещи домашней пыли, белки животных, пыльца, грибы). У большинства детей БА формируется в первые 6 лет. Однако процессы сенсибилизации могут начаться еще внутриутробно. Атопия наблюдается от 30 до 50% популяции в развивающихся странах и часто наблюдается в отсутствие заболеваний. Сенсибилизация и появление клинических проявлений заболевания возникают под воздействием многочисленных факторов в раннем возрасте. Разрабатываемые сегодня вопросы первичной профилактики касаются, прежде всего, пренатального и перинатального периодов. Большое количество факторов увеличивает вероятность сенсибилизации плода к аллергенам и зависит от гестационного возраста. Несмотря на многочисленные исследования в этой области пока не разработаны меры, которые могут быть четко рекомендованы пренатально для предотвращения развития аллергии, хотя рекомендуется исключение воздействия табачного дыма, вирусных инфекций, антибиотиков.

Отдаленный прогноз бронхиальной астмы остается одной из главных проблем. Предполагается, что дети могут перерасти астму и она исчезает у взрослых. Эпидемиологические данные дают меньше оснований для оптимизма. Большинство специалистов согласны, что легкая астма исчезает у 30-50% детей (особенно мальчиков) к пубертатному возрасту, но может вновь появиться у взрослых. Более того, в отсутствие клинических симптомов легочная функция может быть изменена, персистирует бронхиальная гиперреактивность и кашель. У детей со среднетяжелой и тяжелой астмой сохраняется различной степени бронхиальная гиперреактивность и высок риск продолжения заболевания в течение последующей взрослой жизни. Существует обеспокоенная точка зрения, что ранняя диагностика и соответствующая терапия значительно уменьшают социально-экономические последствия БА, улучшают качество жизни детей.

Рекомендации по лечению БА постоянно обновляются с учетом новых научных данных, новых фармакологических форм, средств доставки, схем лечения. Фиксированные гайдлайны и научные протоколы не будут эффективно работать в практической медицине, если они не учитывают достижений медицины и других наук. С другой стороны рекомендации должны быть адаптированы к региональным условиям, существующей организации медицинской службы.

Лекарства продолжают оставаться главным компонентом терапии и затрат на лечение. Решение вопроса о выборе медикаментозной терапии в современных программах основывается на диагностике и мониторингировании тяжести заболевания, так как именно оценка тяжести лежит в основе ступенчатых программ терапии. Улучшают диагностику и оценку эффективности терапии данные о состоянии легочной функции. Учитываются показатели спирографии у детей старше 5 лет, бронхиальной гиперреактивности (БГР) определяемой по снижению ОФВ₁ на 20% после провокации метахолином или гистамином (РС₂₀), ежедневные колебания ПСВ более 20%. Важное место занимают данные бронхолитического теста с ростом ОФВ₁ или пиковая объемная скорость выдоха (ПСВ) через 10-20 мин. после ингаляции короткого β₂-агониста по крайней мере на 12%, тест со стандартной 6-минутной физической нагрузкой с 15% снижением ОФВ₁ или 20% ПСВ через 5-15 мин.

Оценка тяжести основывается на комбинации симптомов, количестве β₂-агонистов, используемых для лечения, и легочной функции за предшествующий год. Важно провести оценку тяжести до начала лечения, что, однако, не всегда возможно, так как большинству больных назначается та или иная профилактическая терапия. Например, если у больного сохраняются симптомы легкой персистирующей БА, несмотря на соответствующую для этой степени поддерживающую терапию, тяжесть должна быть пересмотрена в сторону более тяжелой. Использование адекватной терапии позволяет добиваться стабильного состояния, т.е. контроля над заболеванием. Если стабильное состояние достигается только с помощью терапии кортикостероидами, это сохраняет за больным право быть отнесенным к более тяжелой БА. Показатели ПСВ необходимо мониторировать в течение 2, иногда 3 недель и сравнивать у больных с их лучшими собственными данными. В отечественной классификации выделены три степени тяжести: легкая, средней тяжести и тяжелая. Большинство специалистов приходят к мнению о целесообразности сближения отечественной и международной классификаций тяжести, особенно в части выделения интермиттирующей легкой БА с редкими обострениями, возникающими при контакте с аллергенами или сезонными обострениями.

Правильная оценка симптомов ведет к адекватной эффективной терапии и восстановлению нормального образа жизни ребенка.

Задачи лечения БА у детей включают достижение и сохранение контроля над клиническими проявлениями заболевания, предотвращение обострений, поддержание легочной функции как можно ближе к норме, сохранение нормального уровня активности, исключение побочных эффектов медикаментозной терапии, предотвращение смертности от астмы. Направления терапии бронхиальной астмы у детей включают проведение обучения самоконтролю за заболеванием больных и их родителей, элиминацию или контроль над провоцирующими факторами, разработку индивидуальных планов длительного лечения и лечения обострений, обеспечение диспансерного наблюдения с мониторингом функций легких.

Медикаментозная терапия направлена на уменьшение, облегчение и предотвращение возникновения симптомов бронхиальной астмы. На сегодня четко выделились две группы препаратов. Это медикаменты, которые относятся к контролирующим, обладающим противовоспалительными свойствами и симп-

томатические бронхолитические средства, или медикаменты неотложной терапии. Контролирующие препараты назначаются регулярно, ежедневно, длительно. К этим препаратам относятся ингаляционные, системные кортикостероиды, кромоглициевая кислота, недокромил натрия, длительно-действующие ингаляционные β₂-агонисты, длительно-действующие оральные β₂-агонисты, медленно высвобождаемые теофиллины, антагонисты лейкотриенов, «антиаллергические» средства.

К препаратам, обладающим выраженным бронхолитическим эффектом, относятся ингаляционные β₂-агонисты. В соответствии с современными представлениями β₂-агонисты разделены в зависимости от начала эффекта на быстродействующие (1-3 мин.) и бронхолитики с медленным началом действия (20 мин.) и в зависимости от продолжительности действия быстродействующие делятся на бронхолитики короткого (4-6 часов) и длительного действия (8-12 часов) (табл. 1).

Таблица 1

Классификация β₂-агонистов Классификация бронхолитиков

Начало действия	Длительность действия	
	короткое	длительное
быстрое	фенотерол сальбутамол тербуталин	формотерол
медленное		сальметерол

Общим является мнение о том, что увеличение использования β₂-агонистов короткого действия выше стандартных рекомендуемых доз может иметь дополнительный отрицательный эффект и способствовать неблагоприятному исходу заболевания. Эти препараты рекомендуется использовать не более 3-4 раз в сутки, если эта доза повышается, то необходимо пересмотреть противовоспалительную терапию. Синергический эффект достигается добавлением к β₂-агонистам ипратропиума бромид, или использованием беродуала (фиксированная комбинация фенотерола и ипратропиума бромид), хорошо зарекомендовавшего себя у детей начиная с раннего возраста.

С быстрым началом длительно действующие β₂-агонисты, рекомендуется использовать по необходимости при легкой интермиттирующей и персистирующей БА, так и для длительного регулярного приема в сочетании с кортикостероидной терапией. Длительно действующие β₂-агонисты с медленным началом действия применяются в основном для ежедневной длительной комбинированной терапии с ингаляционными кортикостероидами.

Контролирующая терапия подбирается на основе диагностики тяжести. Так, при интермиттирующей БА с редкими обострениями (1 степень) ежедневный прием медикаментов не требуется у большинства детей. Лечение обострений проводится в зависимости от тяжести. Отмечается, что при легкой БА использование формотерола по необходимости, препарата с быстрым началом и длительным действием, улучшает течение БА по сравнению с симптоматическим применением β₂-агонистов быстрого, но короткого действия. Возможно назначение профилактических препаратов в сезоны обострений. Вторая генерация антигистаминов (фексофенадин, цетиризин, лоратадин, астемизол, эбастин, кетотифен, дезлоратадин) не являются первичными в лечении БА, однако оказывают ингибирующий эффект на аллергические реакции и могут положительно влиять на течение БА при конкурирующем аллергическом рините.

У больных с легкой персистирующей БА (2 степень) противовоспалительные препараты назначаются ежедневно до достижения и сохранения контроля над заболеванием. В российской Национальной программе на первых ступенях терапии у детей предпоч-

Отечественный и международный консенсус по бронхиальной астме у детей

Окончание. Начало на 22-23-й стр.

тение отдается нестероидным противовоспалительным средствам: кромоглициевая кислота, недокромил натрия. Эти препараты частично ингибируют вызванное IgE выделение медиаторов из тучных клеток и имеют также селективный супрессивный эффект на другие клетки, участвующие в ранней и поздней фазах аллергического воспаления (макрофаги, эозинофилы, моноциты), хотя эффективность их ниже, чем ИКС (уровень доказательности В). В последнем международном руководстве GINA-2002 г. на первый план ставятся ИКС (будесонид, флутиказон пропионат, беклометазон) как наиболее эффективные контролирующие препараты и поэтому рекомендуемые на всех ступенях терапии (уровень доказательности А). Также могут быть использованы кромоны, антагонисты лейкотриенов, медленно высвобождающиеся теофиллины.

При среднетяжелой БА (3 ступень) предпочтение отдается регулярной противовоспалительной терапии. Могут быть использованы низкие и средние дозы ИКС и их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (сальметерол и формотерол). При необходимости усиления терапии предпочтение отдается комбинации с препаратами из другого класса контролирующих препаратов, а не увеличению дозы ИКС (уровень доказательности А). Кроме того, могут быть использованы комбинации с медленно высвобождаемыми теофиллинами и антагонистами лейкотриенов, возможно также применение высоких доз ИКС.

Начальная терапия тяжелой БА (4 ступень) включает ИКС в высоких дозах в комбинации с пролонгированными β_2 -агонистами. ИКС уменьшают количество обострений во всех возрастных группах — в раннем возрасте, в дошкольном возрасте и у школьников. Однако у некоторых детей не удается достигнуть полного контроля, что может быть связано с плохой доставкой препаратов в дыхательные пути, недостаточной дозой, гетерогенностью индивидуального ответа на противоастматическое лечение, а также недостаточным комплаенсом, т.е. невыполнением родителями рекомендаций врача. Используются эквивалентные дозы беклометазона пропионата, флутиказона.

Учитывая наименьший системный побочный эффект, у детей предпочтение отдается будесониду и флутиказону пропионату. Единственный ИКС, который может использоваться через небулайзер, — суспензия будесонида (пульмикорт), начиная с 6 мес. возраста. Применение пульмикорта приводит к быстрому уменьшению бронхиальной обструкции, снижает риск развития тяжелых обострений. Флутиказон пропионат (Фликсотид) назначается детям с 1 года со спейсером и маской. Системные побочные эффекты влияния на костный метаболизм определяются редко при использовании у детей высоких доз (800 мкг ежедневно) (уровень доказательности А). В отдельных исследованиях отмечается побочный эффект ИКС в дозе более 400 мкг/сут. Длительность терапии определяется возможностью достижения стабильного состояния и может продолжаться несколько месяцев, при необходимости лет. В случае стабильного состояния назначается терапия, соответствующая предыдущей ступени. Таким образом, речь идет не о курсе лечения, а о соответствующей состоянию терапии.

Длительнодействующие β_2 -агонисты обладают бронхолитическим эффектом, улучшают мукоцилиарный клиренс, снижают сосудистую проницаемость, влияют на выделение медиаторов из ТК и базофилов. Отмечается, что при длительном использовании длительно-действующих β_2 -агонистов выяв-

ляется небольшое противовоспалительное действие этих препаратов или отсутствие усиления воспаления. У детей применяются сальметерол (серевент) с 4 лет в дозах 50 мкг 2 раза в сутки и формотерол (форадил с помощью аэролайзера после 5 лет, оксис после 12 лет) 1-2 раза в сутки. При длительной терапии β_2 -агонисты комбинируются с ИКС (уровень доказательности А). Фиксированная комбинация ИКС и пролонгированного β_2 -агониста имеет более высокую эффективность по сравнению с одновременным применением двух различных лекарств. У детей с 4 лет возраста при тяжелой и средне-тяжелой БА используется серетид (мультидиск), представляющий комбинацию флутиказона пропионата и сальметерола. С 12 лет возможно применение симбикорта в турбухалере — комбинация будесонида и формотерола.

Возможны комбинации ИКС с теофиллинами с замедленным высвобождением в низких дозах (В). По данным различных исследований, они менее эффективны в качестве дополнительной терапии, чем пролонгированные β_2 -агонисты (А), но дешевле.

Добавление антилейкотриенов (аколат) к низким или высоким дозам ИКС при недостаточной эффективности при среднетяжелой и тяжелой БА (уровень доказательности В) позволяет улучшить результаты лечения без повышения дозы ИКС. Эта комбинация менее эффективна, чем комбинация с пролонгированными β_2 -агонистами в качестве дополнительной терапии (А).

Как известно, пути назначения противоастматических препаратов у детей самые различные, включая ингаляционный, энтеральный, парентеральный. Предпочтение отдается ингаляционному пути введения, при котором препарат доставляется непосредственно в дыхательные пути, где быстро начинает действовать, при этом системные побочные эффекты отсутствуют или минимальны. Некоторые препараты могут доставляться только ингаляционным путем, например кромоны или ипратропиума бромид, так как они не абсорбируются из желудочно-кишечного тракта. Проблемы с использованием дозирующих аэрозольных ингаляторов возникают при тяжелых обострениях, в раннем возрасте. В этом случае доставку улучшают спейсеры (уровень доказательности А). Использование спейсера также снижает системную биодоступность ИКС и риск системных побочных эффектов (уровень В). В соответствии с Монреальским протоколом в настоящее время проводится замена хлорфлуороуглеродных ингаляторов (фреоновых) на гидрофлуороалкановые. Шире стали использоваться сухие порошкообразные ингаляторы (мультидиск, турбухалер), ингаляторы активируемые дыханием (аэролайзер), небулайзеры для ингаляции растворов, суспензий (кромогликат натрия, пульмикорт, беродуал, атровент). Ингаляционная терапия с помощью небулайзеров не часто используется для длительной терапии в связи со стоимостью, громоздкостью, необходимостью источника энергии. Разрабатываются новые более совершенные формы небулайзеров с устранением этих недостатков. У маленьких детей со сниженной способностью к кооперации, и у детей всех возрастов при тяжелых выраженных обострениях предпочтение для доставки бронхолитиков и ИКС отдается небулайзерам.

Подбор адекватной минимальной терапии у детей, создание астма-плана ведения детей с БА направлены на восстановление нарушенных функций с минимальным побочным воздействием лекарственных препаратов.