

И.И. Балаболкин

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей МЗ РФ, Москва, РФ

В статье представлены современные подходы к достижению и поддержанию контроля бронхиальной астмы у детей на основе индивидуализации терапии, модификации факторов риска, раннего применения базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, β_2 -агонистов короткого и длительного действия, препаратов теофиллина длительного действия, анти-IgE-терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма у детей, GINA 2015, факторы риска, коморбидные заболевания, контроль бронхиальной астмы, индивидуализация терапии, ингаляционные глюкокортикостероиды, β_2 -агонисты короткого и длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин, анти-IgE-терапия, комбинированная терапия.

I.I. Balabolkin

MODERN APPROACHES TO BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT IN CHILDREN

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

The article presents modern approaches to achieving and maintaining of asthma control in children on the basis of therapy individualization, risk factors modification, early application of basic therapy with inhaled corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, short and long-acting β_2 -agonists, long-acting theophylline drugs, anti-IgE therapy.

Keywords: bronchial asthma in children, GINA 2015, risk factors, comorbid diseases, asthma control, therapy individualization, inhaled glucocorticosteroids, short and long-acting β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists, theophylline, anti-IgE therapy, combined therapy.

Бронхиальная астма (БА) – распространенное заболевание в детском возрасте. В разных странах показатели распространенности у детей колеблются от 1 до 20% [1]. В Российской Федерации показатели распространенности БА у детей варьируют от 3 до 10% [2]. За последние два десятилетия отмечено двукратное увеличение заболеваемости БА взрослых и детей в странах Западной Европы, что связывается с ухудшением экологической ситуации, внедрением химических технологий в производство продуктов питания, бесконтрольным применением лекарственных средств, курением, снижением уровня здоровья и толерантности к экзогенным аллергенам. За последние годы отмечено сниже-

ние числа госпитализаций больных БА и летальных исходов от нее [3], в то же время отмечен рост на 30% количества обострений астмы [4], при этом у большинства пациентов с этим заболеванием достигался субоптимальный эффект от проводимого лечения [5] и у 50% из них выявлена недостаточная приверженность к лечению [6].

С начала 90-х годов XX столетия до 2007 г. стратегия лечения БА строилась с учетом тяжести БА и необходимости устранения ее симптомов. В 2007 г. эта концепция была дополнена положением о возможности повышения эффективности лечения БА за счет устранения факторов риска развития ее обострений. В «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиаль-

Контактная информация:

Балаболкин Иван Иванович – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД МЗ РФ

Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62

Тел.: (499) 134-06-07, E-mail: allnczd@mail.ru

Статья поступила 13.04.16, принята к печати 1.07.16.

Contact Information:

Balabolkin Ivan Ivanovich – MD., prof., corresponding member of RAMS, chief researcher at the Department of Pulmonology and Allergology, Scientific Center of Children's Health

Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy prospect, 2/62

Tel.: (499) 134-06-07, E-mail: allnczd@mail.ru

Received on Apr. 13, 2016, submitted for publication on Jul. 1, 2016.

ной астмы» (GINA 2014) и в пересмотренном ее варианте в 2015 г. эта концепция получила новое развитие, в ней экспертами представлен современный взгляд на БА как заболевание и обозначены новые подходы к ее терапии [7, 8].

Современный подход к терапии БА базируется больше на уровне достигнутого контроля, чем на тяжести данного заболевания [8, 9]. Главной целью для врача при лечении БА является установление для больных соответствующего объема терапии для достижения контроля и последующего его поддержания проведением минимальной адекватной терапии при минимуме побочных явлений [10].

БА у детей является гетерогенным хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, вызывающим развитие респираторных симптомов и нередко возникновение ее обострений (приступов), которые могут потребовать неотложной терапии, а в крайне тяжелых случаях и реанимационных мероприятий. Возникновение симптомов БА и ее обострений может быть вызвано экспозицией к экзогенным аллергенам, приемом пищевых продуктов и лекарственных препаратов, воздействием химических поллютантов, физической нагрузкой, перенесенной вирусной инфекцией [2].

Диагноз БА у пациентов должен быть подтвержден до назначения базисной противовоспалительной терапии, поскольку при ошибочной постановке диагноза астмы возрастает риск возникновения побочных явлений от проведения необоснованно назначенной терапии [10, 11]. Диагноз БА устанавливается на основе выявления характерных для данного заболевания переменных респираторных симптомов (свистящих хрипов, одышки, ощущения заложенности в груди) и получения доказательств наличия у больного переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе (снижение $ОФВ_1$).

У детей дошкольного возраста возникновение интермиттирующих эпизодов свистящего дыхания может быть изолированным проявлением вирусной инфекции и может рассматриваться как проявление вирус-индуцированной БА, и на начальном этапе болезни в интервалах между наслонившимися острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у них не обнаруживается свистящих хрипов. В последующем в промежутках между ОРИ могут отмечаться различной степени выраженности эпизоды затрудненного свистящего дыхания, связанные с экспозицией к аллергенам, с изменением активности ребенка и во время сна [11]. Возникновение обструкции бронхов, связанное с воздействием указанных специфических и неспецифических триггерных факторов, косвенно подтверждает развитие БА у ребенка [2].

БА расценивается как хорошо контролируемая, если у пациента за последние 4 недели не наблюдались более 2 раз дневные симптомы, не было ночного пробуждения, вызванного астмой, не требовалось более 2 раз в неделю препаратов неотложной помощи и не отмечались ограниче-

ния активности, обусловленные БА. БА считается частично контролируемой при наличии 1–2 из перечисленных признаков и расценивается как неконтролируемая при выявлении 3–4 признаков за указанный срок.

Эксперты GINA 2015 предлагают выделять различные фенотипы БА (эозинофильный, нейтрофильный и др.) и с их учетом осуществлять индивидуальный подход к проводимому лечению [12, 13].

В GINA 2015 впервые представлены возможность развития сочетанного варианта или перекреста БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых пациентов и большая эффективность у них комбинированной противовоспалительной терапии.

Согласно концепции GINA 2015, целью при проведении лечения БА являются контроль симптомов, уменьшение повреждения дыхательных путей и побочных эффектов лекарств. Уровень достигаемого контроля астмы оценивается по выраженности уменьшения ее симптомов и динамики изменений модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, являющихся предикторами будущих неблагоприятных исходов независимо от симптомов астмы [14, 15].

К потенциально модифицируемым факторам риска развития обострений БА у детей относят следующие риски [1]:

- выявление у больного клинических симптомов неконтролируемой БА;
- неназначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) при наличии показаний к их применению и недостаточная приверженность больных к терапии ингаляционными ГКС;
- обнаружение низких уровней объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и особенно у пациентов с уровнем его меньше 60% от должного;
- избыточное использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия (более одного 200-дозного баллончика в месяц);
- наличие значительных психологических проблем у пациента и социально-экономических проблем в семье;
- курение пациента и наличие курящих взрослых членов семьи;
- постоянное воздействие причинно-значимых аллергенов;
- коморбидные заболевания: риносинусит, пищевая аллергия, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- эозинофилия мокроты, крови;
- наличие в анамнезе эпизодов проведения искусственной вентиляции легких или интенсивной терапии;
- возникновение \geq одного тяжелого обострения БА за последние 12 месяцев;
- развитие побочных явлений на лекарственные препараты вследствие длительного применения пероральных ГКС, длительного назначения ингаляционных ГКС и назначения высоких доз и/или сильнодействующих ингаляционных ГКС;

- загрязнение окружающей среды и прежде всего воздушной среды химическими соединениями;

- неправильное пользование ингаляционной техникой для доставки противоастматических препаратов.

Наличие одного или более таких факторов риска возникновения неблагоприятных исходов при БА у детей повышает риск развития ее обострений [6].

У детей с установленным диагнозом БА определение ОФВ₁ является наиболее адекватным индикатором риска обострений БА.

Для дифференциации неконтролируемой БА от тяжелой рефрактерной астмы эксперты GINA 2015 предлагают вначале исключить значение таких наиболее распространенных причин неконтролируемой астмы, как неправильная техника пользования ингалятором (до 80% пациентов) [16] и плохая приверженность лечению (по меньшей мере 50% пациентов) [17]. Такой подход является легко идентифицируемым, эффективным, поскольку обучение пациента правильному использованию ингалятора и повышение приверженности лечению ведут к существенному улучшению симптомов и функции легких и отпадает необходимость в проведении дальнейших исследований по уточнению диагноза астмы.

Проводимое при БА у детей лечение направлено на контроль симптомов и снижение риска ее обострений на основе использования медикаментозных и нефармакологических методов лечения. Эксперты GINA 2015 на основе анализа результатов геномных, молекулярных исследований и изучения влияния поведенческих и социальных факторов на развитие и течение БА как гетерогенного заболевания выдвинули и обосновали концепцию необходимости индивидуального подхода к осуществлению контроля данного заболевания [18]. В настоящее время ведется поиск новых подходов к лечению БА с учетом фенотипов и эндотипов астмы и создания новых биологических препаратов антицитокинового действия [19, 20].

Ведущая роль в патогенезе БА принадлежит воспалению дыхательных путей. Персистирование аллергического воспаления дыхательных путей составляет основу неконтролируемой БА. Достижение полного контроля над течением астмы считается главной целью проводимой терапии при данном заболевании [7]. Для достижения и поддержания контроля над симптомами и течением БА проводится противовоспалительная терапия в качестве базисного лечения [2] с использованием ингаляционных ГКС, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, β_2 -агонистов и теофиллинов длительного действия [21, 22]. При тяжелой и резистентной к указанным фармакологическим препаратам БА применяются системные ГКС и анти-IgE-терапия [23]. Перспективно применение анти-

цитокиновых и антимедиаторных препаратов в лечении БА [24].

Ведущая роль в лечении БА на современном этапе отводится ингаляционным ГКС. Ингаляционные ГКС характеризуются высокой противовоспалительной активностью, хорошей переносимостью. В педиатрической практике применяются следующие ингаляционные ГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, циклесонид, флутиказона пропионат, мометазона фураат. Ингаляционные ГКС обладают высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам и способностью длительно сохранять свою концентрацию в тканях легких.

В последние годы имеет место тенденция к расширению показаний к применению при БА низких доз ингаляционных ГКС и более раннему началу лечения ими в указанной дозе.

Эксперты GINA 2015 рекомендуют регулярный прием низких доз ингаляционных ГКС пациентам с любым из следующих проявлений легкой БА:

- возникновение симптомов астмы более 2 раз в месяц;
- пробуждение из-за ночных симптомов астмы более 1 раза в месяц;
- возникновение любого симптома (симптомов) в сочетании с любым фактором (факторами) риска в предшествующие 12 месяцев;
- выявление низкого показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁);
- поступление больного на лечение по поводу БА в отделение интенсивной терапии.

Эксперты GINA 2015 полагают, что для наилучших исходов БА следует начать регулярную ежедневную терапию ингаляционными ГКС, как можно быстрее, после постановки диагноза БА по следующим причинам:

- раннее начало лечения низкими дозами ингаляционных ГКС приводит к более выраженному улучшению функционирования легких по сравнению с пациентами, у которых наличие астмы отмечалось уже в течение последних 2–4 лет;
- при возникновении тяжелого обострения БА у пациентов, не получавших лечение ингаляционными ГКС, отмечается более выраженное снижение функций легких, чем у больных, у которых уже было начато лечение ингаляционными ГКС;
- лечение низкими дозами ингаляционных ГКС способствует уменьшению проявлений аллергического воспаления при легкой персистирующей БА;
- при раннем начале лечения низкими дозами ингаляционных ГКС отмечено снижение риска летальных исходов от БА и снижение числа госпитализаций.

Расширение показаний для применения низких доз ингаляционных ГКС вызывает настороженность специалистов, занимающихся проблемой лечения БА, в связи с отсутствием

четких доказательств преимущества его и неучитыванием возможности развития побочных явлений на ингаляционные ГКС при длительном применении их, особенно у детей. Следует также учитывать возможность достижения и поддержания контроля БА у детей назначением нестероидной противовоспалительной терапии (ингаляции 2% кромогексала, тайледа, применение монтелукаста).

В лечении БА у взрослых и детей старше 8 лет используется ступенчатый подход в виде увеличения объема терапии при нарастании степени тяжести болезни и снижения ее объема при достижении устойчивого контроля болезни. При сохранении достигнутого контроля астмы на протяжении 3 месяцев может быть осуществлено снижение объема лечения до уровня достаточного для продолжения низкодозовой поддерживающей фармакотерапии [8].

Лечение детей, страдающих БА, корректируется в рамках непрерывной оценки состояния больного, подбора терапии и ответа на проводимое лечение по данным динамики симптомов, факторов риска, показателей функции легких, побочных явлений на используемые фармакологические препараты. При выборе индивидуального варианта лечения для больных БА следует учитывать ее фенотип [8].

На 1-й ступени базисной терапии эксперты GINA 2015 рекомендуют применение короткодействующих β_2 -агонистов для купирования симптомов БА и регулярный прием низких доз ингаляционных ГКС для больных с высоким риском возникновения обострений астмы.

На 2-й ступени осуществляется регулярный прием низких доз ингаляционных ГКС. При сезонной аллергической БА, обусловленной пыльцевой сенсибилизацией, рекомендуется начать лечение ингаляционными ГКС и заканчивать его через 4 недели после завершения цветения причинно-значимых растений. В качестве других противовоспалительных препаратов на 2-й ступени могут быть использованы антагонисты лейкотриеновых рецепторов, а также теofilлин в низкой дозе.

Комбинированная терапия ингаляционными ГКС и β_2 -агонистами длительного действия рекомендуется для применения на 3-й и 4-й ступени.

На 3-й ступени низкая доза будесонида/формотерола рекомендуется для проведения поддерживающей терапии и для купирования возникших симптомов БА у пациентов, которым терапия указанным препаратом была назначена для контроля заболевания. Как вариант лечения на 3-й ступени может быть применение ингаляционных ГКС в средней/высокой дозе или ингаляционных ГКС в низкой дозе в сочетании с антагонистом лейкотриеновых рецепторов и теofilлином длительного действия.

При первоначальных клинических проявлениях, соответствующих тяжелой неконтролируемой БА или обострению болезни (4-я ступень),

эксперты GINA 2015 рекомендуют проводить короткий курс пероральными ГКС и приступить к регулярному лечению, направленному на достижение контроля болезни, назначением фиксированной комбинации ингаляционного ГКС и β_2 -агониста длительного действия в средней/высокой дозе, при необходимости указанное лечение может быть дополнено антагонистом лейкотриеновых рецепторов или теofilлином длительного действия.

5-я ступень включает рекомендации GINA 2015, предназначенные для больных с тяжелой рефрактерной к фармакотерапии БА. Такие пациенты подлежат направлению к специалисту и нуждаются в проведении дополнительной терапии (анти-IgE-терапии, назначении пероральной терапии ГКС).

На 1-й и 2-й ступени лечения для оказания неотложной помощи рекомендуется использование по потребности β_2 -агонистов короткого действия, а на 3-й, 4-й, 5-й ступени – либо β_2 -агонистов короткого действия, либо фиксированных комбинаций ингаляционных ГКС с формотеролом [8].

Факторами риска плохо контролируемой БА могут быть коморбидные заболевания (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, связанные с обструкцией дыхательных путей апноэ, психические заболевания, аллергический ринит, синусит), гиперреактивность бронхов, ассоциированная с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, повышенная активность нейтрофилов, высокий уровень экспозиции к аллергенам, курение, воздействие раздражителей [14]. Значимыми факторами риска обострений плохо контролируемой астмы являются также плохая приверженность к проведению медикаментозной терапии, неправильное пользование ингалятором, отсутствие у пациентов знаний о правильном использовании медикаментозных средств, низкое социально-экономическое положение пациента и связанная с этим малая доступность современных противоастматических средств, а также отсутствие у лечащего врача должного контакта с больным ребенком и его родителями, недостаточная осведомленность врача о современных подходах к лечению БА [12].

Коморбидные заболевания могут отягчать течение БА. В связи с этим стратегия GINA 2015, направленная на снижение влияния ухудшенного здоровья на течение БА, предполагает проведение соответствующей корректирующей терапии, что является клинически оправданным и может способствовать повышению эффективности лечения астмы.

Ступенчатая терапия для детей возрастной группы до 5 лет, страдающих БА по сравнению со взрослыми, подростками и детьми других возрастных групп имеет свои особенности, обусловленные их возрастом и ответом на проводимое лечение. Детям раннего и дошкольного возраста

ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол), а также беродуал и ингаляционные ГКС (будесонид, беклометазона дипропионат) чаще вводятся через небулайзер или с использованием спейсера; у них сравнительно редко применяются для достижения контроля астмы высокие дозы ингаляционных ГКС в связи с возрастанием риска побочных явлений. В связи с возрастными ограничениями для применения у детей в возрасте до 5 лет, страдающих БА, для лечения не используются фиксированные комбинации ингаляционных ГКС и β_2 -агонистов длительного действия, омализумаб. Препараты теофиллина длительного действия эксперты GINA 2015 считают возможным применять только у детей старше 11 лет.

Ступенчатая терапия БА у детей в возрасте 5 лет и моложе включает следующие подходы к лечению в зависимости от выраженности возникших симптомов болезни, нарушений бронхиальной проходимости и ответа на использованные медикаментозные средства. 1-я ступень лечения базируется на применении ингаляционных β_2 -агонистов по потребности и назначении при интермиттирующей БА антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

На 2-й ступени, соответствующей легкой персистирующей БА, осуществляется регулярное лечение низкими дозами ингаляционных ГКС, как альтернативный вариант может рассматриваться лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

3-я ступень терапии, соответствующая средне-тяжелой БА, предусматривает для детей 5 лет и моложе применение средних доз ингаляционных ГКС с добавлением при необходимости антагонистов лейкотриеновых рецепторов [8].

На 4-й ступени терапии после консультации больного у эксперта целесообразно использование более высоких доз ингаляционных ГКС и дополнения при необходимости лечения антагонистами лейкотриеновых рецепторов, теофиллином или коротким курсом пероральных ГКС [8].

Достижение и последующее поддержание хорошего контроля БА у пациента дает основание снизить объем лечения и установить минимальный уровень его для поддержания контроля.

Возникающие у детей 5 лет и младше нетяжелые обострения астмы купируются обычно амбулаторно, в случае развития тяжелых обострений БА больные госпитализируются. Проведение небулайзерной терапии сальбутамолом или беродуалом, ингаляционными ГКС в большинстве случаев позволяет восстановить бронхиальную проходимость при нетяжелых обострениях на амбулаторном этапе. Дети

с тяжелыми обострениями БА, протекающими с проявлениями дыхательной недостаточности (показатель пульсоксиметрии ниже 92% и сатурации кислорода ниже 92–95%), подлежат обязательной госпитализации. Выведению из тяжелого состояния пациентов способствует срочное лечение гипоксемии кислородом, проведение небулайзерной терапии β_2 -агонистами короткого действия изолированно или в комбинации с ипратропиума бромидом, небулайзерной терапии будесонидом, назначение перорального лечения преднизолоном; при этом детям до 2 лет преднизолон назначается в дозе 20 мг в день, а детям в возрасте от 2 до 5 лет – 30 мг в день. Для детей других возрастных групп в случаях развития тяжелых обострений БА доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг/сут, при этом максимальная доза преднизолона не должна превышать 40 мг/сут.

Степень тяжести БА устанавливается ретроспективно по объему терапии, требуемой для контроля симптомов и обострения болезни. Легкая БА считается астмой, для купирования которой используется 1-я или 2-я ступень. К среднетяжелой БА относятся случаи болезни, для достижения ремиссии и поддержания которой используется терапия 3-й ступени. Как тяжелая БА считается БА, для поддержания контроля над которой требуется терапия 4-й или 5-й ступени [8].

При IgE-опосредуемой БА у детей достижению полного и устойчивого контроля болезни способствует аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) причинно-значимыми аллергенами [2]. Наиболее эффективна подкожная АСИТ. Уменьшение выраженности симптомов астмы достигается и при сублингвальной АСИТ, но оно менее выражено, чем при подкожной АСИТ.

Нефармакологические методы терапии могут помочь контролировать симптомы и снизить риск развития обострений БА. Следует рекомендовать пациентам с БА физическую активность для повышения уровня здоровья, дать рекомендации по занятию спортом, в качестве последнего могут быть рекомендованы плавание, гимнастика.

Следует осуществлять консультирование родителей и больных астмой детей старшего возраста и подростков о необходимости прекращения курения. Следует ограничивать контакт с химическими соединениями и избегать профессиональной деятельности, связанной с контактом с химическими ингредиентами.

Повышению эффективности лечения БА может способствовать осуществление образовательных программ для родителей и заболевших детей.

Литература

1. Lai CKW, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009; 64 (6): 476–483.

2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»», 2015: 141.

3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and