

# ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ

*Н. В. Малюжинская*

## Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Бронхиальная астма (БА) остается важной медико-социальной проблемой в педиатрии, что связано не только с широкой распространенностью, но и утяжелением ее течения и ранней манифестацией клиники. Более половины случаев персистирующей астмы начинается в возрасте до 3 лет и 80 % – в возрасте до 6 лет [1].

Огромная медико-социальная значимость проблемы диагностики и лечения ранней астмы предопределила создание четырех международных согласительных документов для обобщения международного опыта и накопленных знаний, для объединения позиций всех специалистов по вопросам стратегии и тактики ведения детей до 5 лет с бронхиальной астмой: отчет 3-го совещания экспертов (EPR-3) Национальной программы по образованию и профилактике бронхиальной астмы 2007 (NAEPP) [2], консенсусный отчет PRACTALL/EAACI/AAAAI 2008 года [3], отчет Европейского респираторного сообщества, изданный в Европейском Респираторном журнале в 2008 году [4], и, наконец, Международная инициатива по вопросам бронхиальной астмы 2009 (GINA) у детей 5 лет и младше [1]. Они содержат рекомендации по диагностике и верификации диагноза, дифференцированным подходам к терапии, выбору препаратов, содержат рекомендации по мониторингу тяжести и оценке контроля симптомов на фоне терапии.

Подчеркивается, что астма в детском возрасте представляет собой клинически гетерогенное заболевание [1, 2, 3], и предлагают использовать иные критерии для определения тяжести астмы у детей младше 5 лет. Течение БА имеет клинические особенности в различных возрастных группах (младенческая астма, ранняя школьная, подростковая). В основе возрастной гетерогенности – эволюция иммунного воспаления и морфологических изменений в бронхах от острого и хронического воспаления у детей раннего возраста до ремоделирования у школьников [2, 3, 4, 5].

В согласованном отчете ассоциации практикующих аллергологов (PRACTALL) отмечается, что различные фенотипы БА астмы могут

быть определены с учетом возраста ребенка и пусковых факторов. Распознавание этих различных фенотипов и тяжести заболевания может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии заболевания [3]. У детей старше 2 лет выделяют четыре фенотипа БА: вирус-индуцированная астма; астма, индуцированная физической нагрузкой; астма, индуцированная аллергеном и астма неизвестной этиологии, при которой все-таки рекомендуется «поискать» значимый аллерген [1, 3].

Для любого из этих фенотипов является возможным наличие у ребенка атопических состояний, что также должно быть проверено [3].

Среди детей дошкольного возраста (от 3 до 5 лет) стойкость проявлений бронхиальной астмы в течение года является ключевым дифференциальным признаком фенотипа заболевания. Поскольку наиболее частым пусковым фактором в данном возрасте являются вирусы, вирус-индуцированная бронхиальная астма является адекватным диагнозом у пациентов, у которых наблюдается полное исчезновение проявлений заболевания между отдельными эпизодами и ее рецидив после простудных заболеваний. Однако в данной возрастной группе может также наблюдаться БА, индуцированная физической нагрузкой.

Необходима оценка тяжести для каждого фенотипа. Отчет (EPR-3) Национальной программы по образованию и профилактике бронхиальной астмы 2007 (NAEPP) [2] и Международная инициатива по вопросам бронхиальной астмы 2009 (GINA) у детей 5 лет и младше [1] рекомендуют классифицировать астму по степени ее контроля, а не тяжести ее проявлений (таб. 1).

Обоснование нового подхода к адекватности контроля БА, в противоположность тяжести заболевания, основано на нескольких наблюдениях. Во-первых, тяжесть БА может изменяться в течение нескольких месяцев или лет [1, 2, 3]. Далее, классификации тяжести астмы обеспечивают неполное представление о бремени заболевания. И наконец, ответ на лечение БА астмы является гетерогенным, даже у пациентов, имеющих идентичную тяжесть заболевания.

Таблица 1

**Классификация тяжести бронхиальной астмы по клиническим признакам (EPR-3, 2007)**

Клинические симптомы	Степень тяжести БА у детей до 4 лет			
	Интермиттирующая	Персистирующая		
		легкая	средняя	тяжелая
Дневные	≤ 2 раз в неделю	> 2 раз в неделю, но не каждый день	Ежедневно	На протяжении всего дня, несколько раз в день
Ночные	0	1–2 в месяц	3–4 в месяц	> 1 раза в неделю
Использование коротко действующих β2-агонистов	≤ 2 раз в неделю	> 2 раз в неделю, но не каждый день	Ежедневно	На протяжении всего дня, несколько раз в день
Ограничения физической активности	Нет	Минимальные	Незначительные ограничения	Существенные ограничения
Рекомендуемая степень для стартовой терапии	Степень 1	Степень 2	Степень 3 (обсудить необходимость короткого курса системных глюкокортикостероидов)	

Критерии контроля отличаются от предлагаемых для взрослых пациентов (GINA, 2007) (таб. 2). Понятие контроля астмы включает в себя два обязательных компонента – не только текущий контроль (контроль «сейчас» – отсутствие симптомов, минимальную потребность в пре-

паратах скорой помощи, нормальные показатели легочной функции, а также возможность пациента вести активный образ жизни), но и снижение рисков в будущем (контроль «завтра»), как это представлено в новой версии GINA.

Таблица 2

**Классификация бронхиальной астмы по степени контроля над симптомами для детей до 4 лет (GINA, 2009; EPR-3, 2007)**

Компоненты контроля	Классификация бронхиальной астмы по степени контроля		
	хорошо контролируемая	частично контролируемая	плохо контролируемая
Дневные симптомы	< 2 дней в неделю (менее 1 минуты, быстро проходят после использования бронхолитиков короткого действия)	≥ 2 дней в неделю (менее 1 минуты, быстро проходят после использования бронхолитиков короткого действия)	На протяжении всего дня (обычно длятся несколько минут или часов, повторяются; проходят частично или полностью после использования бронхолитиков короткого действия)
Ночные симптомы	≤ 1 раз в месяц	> 1 раз в месяц	> 1 раз в неделю
Физическая активность	нет (ребенок полностью активен, играет без ограничений)	любое ограничение (может кашлять, хрипеть, испытывать затрудненное дыхание во время движений, при смехе)	любое ограничение (может кашлять, хрипеть, испытывать затрудненное дыхание во время движений, при смехе)
Потребность в коротко действующих β2-агонистов	< 2 дней в неделю	≥ 2 дней в неделю	на протяжении всего дня

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПЯТИ ЛЕТ И МЛАДШЕ

Основной целью лечения БА является достижение контроля над заболеванием. Его можно и нужно достичь и поддерживать у большинства больных БА. Лечение БА у детей начинается с оценки контроля над астмой; направлено на достижение контроля; объем терапии регулярно переоценивается в зависимости от достижения контроля.

Рекомендации по лечению астмы, представленные в согласительных документах, несколько различаются. В частности, GINA и PRACTALL рекомендуют в качестве основных препаратов базисной терапии использовать ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) [1,3]. EPR3 предлагает иной алгоритм терапии, но также ориентированный на достижение контроля над симптомами заболевания. Рекомендует выделять 6 ступеней базисной терапии астмы, и предлагает на 2-й ступени в качестве альтернативы ИГКС, использовать препараты из группы кромонов [2]. При неэффективности монотерапии рекомендуется проводить комбинированную терапию (ИГКС и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия или ИГКС и АЛР). PRACTALL и GINA не рекомендуют использовать кромоны, EPR3 категорически запрещает использование у детей до 5 лет препаратов метилксантинов длительного действия. Подходы к ступенчатой фармакотерапии БА у детей пяти лет и младше с позиций достижения и сохранения контроля представлены в табл 3.

После верификации диагноза астмы выбираются оптимальные стратегии терапевтичес-

ких вмешательств с точки зрения доказательной медицины.

#### Ингаляционные глюкокортикостероиды

Несмотря на то, что терапия ИГКС является краеугольным камнем терапии у детей младшей возрастной группы, предметом дискуссии остается вопрос о том, как рано следует начинать базисную терапию, стоит ли уже после 1–2 эпизодов бронхиальной обструкции включать на регулярной основе ИГКС у детей раннего возраста. Поскольку пока нет доказательств, что использование ИГКС в подобных случаях приносит пользу, большинство экспертов считает, что использование ИГКС должно быть ограничено только контингентом детей с атопической экземой, или аллергической сенсibilизацией, или отягощенным по атопии семейным анамнезом с тремя и более эпизодами бронхоспазма, развившегося на фоне вирусной инфекции [4, 5, 6]. При использовании низких доз ИГКС клинически значимых серьезных побочных системных эффектов в клинических испытаниях не установлено и препараты считаются безопасными (уровень доказательности А). Более высокие дозы могут сопровождаться некоторыми системными эффектами.

#### Антилейкотриеновые препараты

Важным вариантом лечения для детей с БА в возрасте  $\leq 5$  лет кроме ИГКС являются антилейкотриеновые препараты (АЛП). Эта точка зрения базируется на большом количестве данных, доказывающих эффективность антилейкотриенового препарата монтелукаста в отношении улучшения контроля астмы [1, 3, 5, 7, 8]. Было показано, что монтелукаст эффективен в лечении детской астмы, вызванной распро-

Таблица 3

#### Подход к лечению БА, ориентированный на контроль астмы у детей 5 лет и младше

Обучение по вопросам астмы, контроль окружающей среды, применение $\beta_2$ -агонистов короткого действия.		
хорошо контролируется $\beta_2$ -агонистов короткого действия, применяемыми по необходимости	частично контролируется $\beta_2$ -агонистами короткого действия, применяемыми по необходимости	не контролируется или только частично контролируется низкими дозами ИГКС
Варианты базисной терапии («контролеров»)		
продолжать применение $\beta_2$ -агонистов короткого действия по необходимости	низкие дозы ИГКС	удвоение низкой дозы ИГКС
	препарат, действующий на лейкотриены	низкие дозы ИГКС + препарат, действующие на лейкотриены

страненными триггерами (вирусы, физическая нагрузка, аллергены). Монтелукаст в настоящее время рекомендуется в качестве одного из двух вариантов начала лечения детей с персистирующей БА.

Кроме того, АЛП снижают частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА в анамнезе. Из всех АЛП при детской астме изучался только монтелукаст (сильнодействующий селективный анатагонист цис-ЛТ-1-рецепторов), который продемонстрировал высокий профиль безопасности у детей раннего возраста. Роль монтелукаста как альтернативы препаратам первого выбора (ИГКС) для базисной терапии БА еще раз указывает на важность раннего начала лечения воспаления и расширяет возможности врача в отношении индивидуального подбора терапии.

### Кромоны

Кромогликат натрия и недокромил натрия играют небольшую роль в длительной терапии БА у детей [1, 3, 7]. Кромоны обладают очень слабым противовоспалительным эффектом и являются менее эффективными, чем даже низкие дозы ИГКС.

Результаты одного метаанализа показали, что длительная терапия кромогликатом натрия у детей с БА статистически значимо не превосходила по эффективности плацебо. Данные другого метаанализа подтвердили превосходство низких доз ИГКС перед кромогликатом натрия при персистирующей БА [1].

Кромоны имеют высокий профиль безопасности. Побочные эффекты – кашель, раздражение глотки и бронхоспазм у небольшой части пациентов, получающих кромогликат натрия. Самыми частыми побочными эффектами недокромилла являются неприятный вкус, головная боль и тошнота [7].

В Кохрановском обзоре был сделан вывод, что положительный эффект лечения кромолином натрия у дошкольников не доказан (уровень доказательности А) [8], а недокромил не был изучен у детей дошкольного возраста. Таким образом, кромоны не рекомендуются для лечения БА в этой возрастной группе [1].

### Длительно действующие бета2-агонисты (ДДБА)

Последний Экспертный совет FDA единогласно проголосовал за то, что у детей риск монотерапии ДДБА перевешивает пользу. ДДБА не представлены в качестве варианта

лечения ни для одной из ступеней терапии в данной возрастной группе [1, 6, 7]. Назначение ДДБА как альтернативы повышению доз ИГКС не рассматривается, предпочтение отдается повышению дозы ГКС [1].

У детей в возрасте пяти лет и младше эффекты ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов длительного действия или комбинированных препаратов (ДДБА/ИГКС) изучены недостаточно [1, 2, 7]. Комбинированные препараты (ДДБА/ИГКС) лицензированы для использования у детей 4–5 лет, однако у детей младше четырех лет доказательных исследований не проводилось.

### Бета2-агонисты короткого действия

Как видно из табл. 3, для всех пациентов в качестве бронхорасширяющей терапии могут использоваться ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, которые являются наиболее эффективными ситуационными препаратами [3, 7]. Предпочтительным способом доставки для купирования приступа астмы у детей пяти лет и младше является дозируемое аэрозольное устройство со спейсером (уровень доказательности А). Если техника ингаляции не выполнима (из-за отсутствия комплаенса, дистресса или из-за выраженности бронхоспазма и гипоксии), может использоваться небулайзерная терапия. Назначение бронхолитиков *per os* не рекомендуется из-за медленного начала действия и увеличения частоты системных эффектов. Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия являются препаратами выбора, и по сравнению с ними назначение ингаляций ипратропия бромида не играет важной роли в повседневной практике ведения детей пяти лет и младше с БА (уровень доказательности А) [1, 2, 3].

Некоторые дети могут быть нечувствительны к эффектам ИГКС. В таких случаях необходимо вместе с родителями обсудить проблемы комплаенса, проверить технику ингаляции. При соблюдении всех условий правильного лечения следует подумать о фенотипе астмы, трудно поддающейся лечению [1, 3, 9, 10] и пересмотреть назначенную терапию. Важным компонентом контролируемого течения БА является предотвращение острых приступов астмы [1].

Внедрение в клиническую практику доказательных методов диагностики и терапии астмы у детей пяти лет и младше будет способствовать эффективному и безопасному ведению самых маленьких пациентов.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma: Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Internet]. 2009. available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. NIH. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. NIH Publication No. 07-4051.
3. *Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., et al.* European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63:5-34.
4. *Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur. Respir J* 2008; 32:1096-110.
5. *Bacharier L. B., Phillips B. R., Zeiger R. S., et al.* Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with intermittent wheezing // *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1127-1135.
6. *Hedlin G., Bush A., Lodrup Carlsen K., Wennergren G., De Benedictis F. M., Melen E., Paton J., Wilson N., Carlsen K. H.* Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative group. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2 LEN initiative // *Eur Respir J.* 2010, Jul; 36 (1): 196-201.
7. *Pedersen S. E., Hurd S. S., Lemanske R. F. Jr., et al.* Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger *Pediatr. Pulmonol.* © 2010 Wiley-Liss, Inc.
8. *Van der Wouden J. C., Tasche M. J., Bernsen R. M., Uijen J. H., de Jongste J. C., Ducharme F. M.* Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD002173.
9. *Potter P. C.* Current guidelines for the management of asthma in young children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2010, January; 2(1):1-13.
10. *Langmack E. L., Martin R. J.* Heterogeneity of response to asthma controller therapy: clinical implications // *Curr Opin Pulm Med.* 2010, Jan; 16 (1): 13-18.

