

ТРУДНАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

С. Дьякова, кандидат медицинских наук,
Н. Лев, кандидат медицинских наук,
М. Костюченко, кандидат медицинских наук,
Ю. Мизерницкий, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Розина, доктор медицинских наук, профессор
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: stsiplenkova@rambler.ru

На клиническом примере обсуждаются критерии разграничения трудной для лечения и тяжелой бронхиальной астмы (БА) у детей; демонстрируются разные способы комплексного мониторинга состояния детей с БА для оценки контроля над течением заболевания: динамическая оценка показателей теста по контролю астмы (АСТ), спирометрических данных, уровней оксида азота и оксида углерода в выдыхаемом воздухе; регулярная ревизия соблюдения элиминационных мероприятий, базисной терапии и ингаляционной техники; исключение курения; учет коморбидных состояний.

Ключевые слова: пульмонология, бронхиальная астма, дети, комплаенс, контроль, мониторинг, оксид азота, оксид углерода.

Согласно современным международным согласительным документам [1, 2], достижение и поддержание контроля над симптомами бронхиальной астмы (БА) предусматривает профилактику обострений, поддержание функции внешнего дыхания (ФВД) на уровнях, близких к нормальным, обеспечение неограниченного уровня повседневной активности, включая физическую, минимизацию побочных эффектов лекарственной терапии, а также профилактику летальных исходов, связанных с БА. В зависимости от степени тяжести БА предложен так называемый ступенчатый подход к назначению базисной противовоспалительной терапии, при котором каждая новая ступень лечения позволяет более активно воздействовать на механизмы хронического воспаления дыхательных путей, лежащего в основе заболевания. Данные о дневных и ночных симптомах, ограничении физической активности, о потребности в использовании препаратов скорой помощи, степени снижения показателей ФВД и частоте обострений позволяют выделить контролируруемую, частично контролируемую и неконтролируемую БА (см. таблицу)

В зависимости от уровня контроля над заболеванием обосновано использование базисной противовоспалительной терапии разного объема — от симптоматического купирования приступов удушья короткодействующими β-агонистами при легкой интермиттирующей БА до использования моноклональных антител к IgE в сочетании с комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в высоких дозах при неконтролируемой БА тяжелого течения. Сроки базисной терапии определяются индивидуально на фоне лечения, исходя из степени контроля БА [1, 2].

Существует ряд факторов, снижающих эффективность лечения БА [3–6]. Так, установлено, что 25–40% пациентов с БА допускают ошибки в технике ингаляций; 30–50% пациентов с БА (особенно подростки) сознательно избегают лечения (низкий комплаенс); до 50% пациентов с БА продолжают проживать в условиях высокой аллергенной экспозиции; симптомы БА часто усугубляются активным и пассивным курением [7]; у многих пациентов течение БА отягощается наличием коморбидных состояний. При выборе средств базисного лечения БА приходится учитывать не только эквивалентные дозы противовоспалительных препаратов, но и оптимальный способ их доставки в дыхательные пути.

Сложность разграничения трудной для лечения и тяжелой неконтролируемой БА мы хотели бы продемонстрировать на клиническом примере.

***Пациент С.**, 17 лет, был направлен к нам в клинику с диагнозом тяжелой БА неконтролируемого течения для обследования и решения вопроса об инициации анти-IgE-терапии препаратом омализумаб.*

Из анамнеза: мальчик из семьи с отягощенным аллергоанамнезом (БА у бабушки, прабабушки и двоюродного брата по материнской линии, atopический дерматит у родной сестры); ребенок от 1-й нормально протекавшей беременности, первых срочных родов. С первых месяцев жизни отмечались распространенные проявления atopического дерматита; с 8 мес появились рецидивирующие обструктивные бронхиты, с 1 года — типичные приступы БА. Первые годы жизни ребенок получал лечение препаратами кромонового ряда (интал, тайлед), с 6 лет — ИГКС; с 14 лет в связи с нарастающей частотой и тяжестью приступов удушья получал комбинированные ИГКС. Обострения заболевания чаще возникали при физических и эмоциональных нагрузках, на фоне присоединения острых респираторных заболеваний, в сырую погоду, при контакте с животными и цветущими растениями. В последние 2 года, несмотря на проводимое лечение, течение заболевания стало неконтролируемым: приступы удушья — круглогодичные, ежедневные, нередко — многократные — купировались 2–3 дозами сальбутамола; 4–6 раз в год возникали тяжелые обострения, требующие введения системных стероидов и эуфиллина в условиях стационара.

При поступлении состояние расценено как тяжелое, нестабильное. Одышки в покое нет, но она возникает при незначительной физической нагрузке. Пациент астеничного телосложения, умеренного питания. Рост — 172 см, масса тела — 52 кг. Кожа и видимые слизистые бледные, чистые. Носовое дыхание умеренно затруднено. Частота дыхания — 22 в минуту. Грудная клетка эмфизематозно вздута, перкуторно — коробочный оттенок звука, аускультативно — дыхание равномерно ослаблено, выдох удлинен, выслушиваются рассеянные свистящие хрипы. Частота сердечных сокращений — 88 в минуту, АД — 114/72 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости умеренно сужены, тоны сердца звонкие, ритмичные, акцент II тона — на легочной артерии. Состояние органов — без особенностей.

При оценке результатов АСТ-теста (тест для контроля БА) получено 9 баллов из 20 возможных, что свидетельствовало об отсутствии контроля над за-

болеванием. При обследовании в общем анализе крови отмечалась умеренная относительная эозинофилия (8%); при оценке иммунограммы выявлено значительное увеличение уровня общего IgE (387 МЕ/мл при норме до 115 МЕ/мл); подтверждена сенсibilизация к бытовому, эпидермальным, грибковым и пылевцевым аллергенам: клещи домашней пыли – 4-й класс чувствительности, шерсть и эпидермис собаки – 3-й, шерсть и эпидермис кошки – 2-й, смесь плесневых аллергенов – 2-й, пыльца березы – 3-й. На рентгенограмме органов грудной клетки определялись выраженные признаки обструктивного синдрома. Спирометрия: умеренные обструктивные нарушения (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ – 71%, ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких – 70%); проба с салбутамолом – положительная (ОФВ₁+17%). Уровень NO в выдыхаемом воздухе (FeNO) резко увеличен (86,3 ppb при норме до 25 ppb); назальный NO также значимо превышал верхнюю границу нормы (1387 ppb при норме до 1000 ppb), что свидетельствовало о высокой активности аллергического воспаления на слизистой дыхательных путей. ЛОР-врачом диагностирован круглогодичный аллергический ринит.

Таким образом, данные анамнеза и результаты обследования подтвердили диагноз тяжелой атопической БА неконтролируемого течения и круглогодичного аллергического ринита. На первый взгляд, согласно международным рекомендациям, этот пациент по формальным признакам нуждался в переходе на 5-й уровень противовоспалительной терапии, а именно – в проведении анти-IgE-терапии препаратом омализумаб на фоне продолжения базисной терапии комбинированными ИГКС в высоких дозах.

В то же время при оценке медицинской документации установлено, что рекомендованная суточная доза препарата для базисного лечения не соответствовала степени тяжести БА: пациент длительно получал только 500 мкг/сут флутиказона в составе комбинированного ингаляционного препарата серетид через дозированный аэрозольный ингалятор – ДАИ (25/250 мкг 2 раза в день). Кроме того, вопреки назначениям врача, пациент пользовался базисным препаратом бесконтрольно и нерегулярно (3–4 раза в неделю); при этом ежедневно до нескольких раз в день использовал бронхолитики короткого действия. Помимо этого, при оценке техники ингаляции выявлены грубые погрешности: неправильное положение баллончика с ДАИ при ингаляции, отсутствие предварительного выдоха, синхронизации вдоха и актуации ДАИ с последующей задержкой дыхания. Родители сообщили, что подросток курит в течение последних 3 лет (от 1/4 до 1/2 пачки

в день), да и результаты оценки бытового анамнеза оказались весьма неутешительными: пациент проживал в сырой квартире на 1-м этаже старого блочного дома, где имелись аквариум и собака; в доме было много горшечных растений, книги на открытых полках, ковров; оба родителя курили дома.

По нашему мнению, в случае с данным пациентом недооценка погрешностей ингаляционной техники в сочетании с несоответствующим степени тяжести БА объемом противовоспалительной терапии способствовала неконтролируемому течению заболевания. Игнорирование элиминационного режима также вело к поддержанию аллергического воспаления в дыхательных путях, о чем свидетельствовал значительно увеличенный уровень маркера атопического воспаления в выдыхаемом воздухе – FeNO [8–13].

По нашим данным, такая ситуация среди детей с БА встречается нередко: так, 2/3 детей с частично контролируемой тяжелой БА, получающих базисную терапию комбинированными ИГКС в высоких дозах, имеют значительно увеличенный уровень FeNO (33,5–110,1 ppb при норме 10–20 ppb); однако доказано, что сохранение высокого уровня FeNO (>40 ppb) у детей с БА на фоне базисной терапии с чувствительностью 83% и специфичностью 80% (p<0,05) указывает на высокую вероятность возобновления приступов удушья, свидетельствует о недостаточности объема базисной терапии и является основанием для пересмотра тактики лечения.

Еще одно обстоятельство, способствующее неконтролируемому течению БА у нашего пациента – курение. При обследовании в нашей клинике 100 детей 6–18 лет с БА выявлено 13 активных курильщиков, причем у всех них заболевание протекало тяжело, а 19 пассивных курильщиков, имевших тесный бытовой контакт с курящими родственниками, достоверно демонстрировали более выраженные проявления БА, чем их некурящие сверстники.

Уровни контроля БА (GINA, 2016)

Характеристика	БА		
	контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	
Ограничение активности	Отсутствует	Любое	≥3 признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Необходимость в приеме препаратов скорой помощи	Отсутствует (или ≤2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	В норме	<80% от должных или от наилучших показателей	
Обострения	Отсутствуют	≥1 за год	1 в течение любой недели

Примечание. Исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей ≤5 лет; при каждом обострении требуются пересмотр поддерживающей терапии и оценка ее адекватности; 1 нед с обострением – неделя неконтролируемой БА; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

По данным литературы, немалый вклад в утяжеление симптомов БА вносят так называемые коморбидные заболевания, к которым относят аллергический ринит, пищевую аллергию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ожирение, невротические реакции и т.д. В случае с нашим пациентом игнорирование советов по лечению круглогодичного аллергического ринита и бесконтрольное использование сосудосуживающих препаратов способствовало сохранению постоянной заложенности носа и дыхательному дискомфорту в целом.

Поскольку в ходе обследования у нашего пациента была подтверждена тяжелая БА неконтролируемого течения, персистирующая вследствие множества неучетенных факторов, мы предприняли попытку исправить ситуацию, не прибегая к следующей ступени лечения: провели разъяснительную беседу с пациентом и родителями о причинах его нестабильного состояния; настойчиво рекомендовали соблюдение элиминационного режима (устранение контакта с пылью, домашними животными, растениями, плесенью, табачным дымом); под контролем техники ингаляций провели смену базисного препарата на турбухалер, активируемый вдохом, — симбикорт 4,5/160 мкг (формотерол + будесонид) — в соответствующей степени тяжести БА дозе — по 2 дозы 2 раза в день (18/640 мкг/сут); достигли согласия на отказ от курения всех членов семьи; обосновали необходимость систематического ухода за слизистой полости носа и лечения аллергического ринита с использованием топических стероидов.

При катamnестическом осмотре через 3 мес показатель АСТ составил 21 балл, что свидетельствовало о достижении контроля над заболеванием. Подросток стал физически активным, перестал пропускать занятия в школе, улучшилась успеваемость, полностью купировались ночные симптомы; эпизодов вызова скорой медицинской помощи и госпитализаций не отмечено. При оценке ФВД объемно-скоростные показатели были в пределах должных величин, проба с дозированной физической нагрузкой не выявила признаков бронхиальной гиперреактивности. Уровень NO как из нижних дыхательных путей, так и из полости носа снизился до границ нормальных значений (FeNO — 18,1 ppb при норме до 25 ppb); NO назальный — 526 ppb (при норме до 1000 ppb), что подтверждало купирование атопического воспаления в дыхательных путях. Таким образом, в данном клиническом случае был достигнут контроль тяжелой БА без перехода на более высокую ступень терапии, что позволяет нам отнести этого больного к группе пациентов с трудной БА.

Хотелось бы подчеркнуть важность достижения комплаенса между пациентами, их родителями и врачами, повышение информированности больных о методах профилактики и лечения БА и факторах, влияющих на течение заболевания, а также необходимость преемственности в действиях врачей различных уровней. Достижения фармакологии позволяют нам лечить пациентов с БА все более сложными и дорогостоящими препаратами. Однако как показывает

реальная клиническая практика, далеко не все пациенты с тяжелой БА столь тяжелы, сколь сложно распознавание истинных причин их нестабильного состояния. И задача врача-пульмонолога — вовремя отличить трудную БА от истинно тяжелой БА и найти оптимальные способы повышения эффективности лечения, не прибегая понапрасну к ресурсоемким технологиям.

Литература

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2016. <http://www.ginasthma.org>
- Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика. — Национальная программа (5-е изд.) / М., 2017; 132 с.
- Белевский А.С. Правильная оценка контроля заболевания — обязательное условие адекватной терапии бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. — 2007; 1: 25–9.
- Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю. и др. Уровень контроля у больных бронхиальной астмой в клинической практике // Пульмонология. — 2011; 4: 76–9.
- Черняк Б.А., Воржева И.И. Контролируемое течение бронхиальной астмы как основная цель терапии в повседневной клинической практике // Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. — 2008; 2: 34–8.
- Voorend van Bergen S., Vaessen-Verberne A., Brackel H. et al. Monitoring strategies in children with asthma: a randomized controlled trial // Thorax. — 2015; 70: 543–50.
- Ахвердиева М.К., Кательницкая Л.И., Колмакова Т.С. и др. Пути оптимизации антисмокинговой политики в молодежной среде. В кн.: Материалы Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний» / М., 1999; 2: 4.
- Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2005; 6 (50): 16–21.
- Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Оксид азота в выдыхаемом воздухе: клиничко-функциональные параллели при бронхиальной астме у детей // Аллергология. — 2006; 2: 48–53.
- Majid H., Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2010; 16 (1): 42–7.
- Van Veen I., Ten Brinke A., Sterk P. et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma // Eur. Respir. J. — 2008; 32: 344–9.
- Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В. и др. Омализумаб: инновационный подход к терапии неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы и коморбидных заболеваний у детей // Рос. аллергол. журн. — 2014; 5: 57–60.
- Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В. и др. Новые возможности контроля эффективности анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2013; 3 (58): 47–54.

DIFFICULT-TO-TREAT ASTHMA IN CHILDREN

S. Dyakova, Candidate of Medical Sciences; **N. Lev**, Candidate of Medical Sciences; **M. Kostyuchenko**, Candidate of Medical Sciences; Professor **Yu. Mizernitsky**, MD; Professor **N. Rozinova**, MD Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

A clinical example is used to discuss criteria for distinguishing difficult-to-treat asthma from severe asthma in children, to demonstrate different ways of complex monitoring of asthmatic children for the assessment of control over disease course: dynamic assessment of asthma control test values, spirometric data, and nitric oxide and carbon monoxide levels in exhaled air; regular audit of compliance with elimination measures, basic therapy, and inhalation techniques; smoking cessation; and consideration of comorbidities.

Key words: pulmonology, asthma, children, compliance, control, monitoring, nitric oxide, carbon monoxide.