

О.В. ЗАЙЦЕВА, д.м.н., профессор, завкафедрой педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Бронхиальная астма (БА) у детей принадлежит к числу распространенных аллергических болезней. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения страдают БА. В детской популяции этот процент повышается до 5–10%. За последние годы во всем мире, в т. ч. и в России, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости БА детей и ее более тяжелому течению. Стремительно растет количество детей, страдающих БА с раннего возраста. Начальные проявления заболевания, как правило, носят характер бронхообструктивного синдрома, сопровождающего респираторные вирусные инфекции. В настоящее время эта проблема приобрела не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Ключевые слова: бронхиальная астма, детский возраст, аллергены, фармакотерапия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Бронхиальная астма у детей – заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и характеризующееся периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов.

Бронхиальная обструкция при БА у детей, как правило, обратима. Однако при длительном течении заболевания и/или при отсутствии адекватной терапии вследствие развития склеротического процесса в стенке бронха может сформироваться необратимый компонент бронхиальной обструкции (ремоделирование стенки бронхов). Важно отметить, что повторные эпизоды острых респираторных инфекций, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, как правило, формируют и/или усугубляют бронхиальную гиперреактивность.

Как известно, около 70% детей с БА составляют пациенты с легкими и среднетяжелыми формами болезни. Именно с ними ежедневно сталкивается в своей повседневной работе детский врач-аллерголог и пульмонолог. Для предупреждения развития тяжелой БА и инвалидизации детей необходима разработка адекватных схем лечения именно этих форм болезни. В международных руководствах (GINA-2011, PRACTALL-2008), а также российской Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012) отмечается, что вне зависимости от степени тяжести БА у детей для контроля за течением заболевания необходимо использовать препараты, обладающие противовоспалительной активностью.

Особенностью течения БА у детей является также то, что нередко у них имеются другие сопутствующие аллергические проявления, например аллергические ринит, конъюнктивит,

кожные и гастроинтестинальные аллергические проявления. Это предопределяет необходимость системного воздействия на различные звенья патогенеза аллергии.

Ведущим фактором формирования БА является сенсibilизация организма у генетически предрасположенных к атопии лиц, создавая условия для развития аллергического воспаления бронхов и клинической манифестации БА. В настоящее время является установленным, что наиболее существенными в развитии БА являются наличие наследственной предрасположенности к атопии и гиперреактивности бронхов наследственного характера. Однако БА является мультифакториальным заболеванием, при котором генетическая предрасположенность реализуется при воздействии факторов внешней среды. К ним относят любые воздействия, способные экспрессировать гены атопии, в т. ч. воздействие неблагоприятных экологических и профессиональных факторов на организм матери и плод в антенатальном периоде, нерациональное питание, высокий уровень аллергенной нагрузки на организм ребенка, респираторные инфекции.

Роль респираторной инфекции в патогенезе БА как фактора, определяющего фенотипическую реализацию заболевания, а затем его течение, а порой и исходы, многогранна. Так, в настоящее время установлено, что у детей дошкольного и младшего школьного возраста наиболее частым фенотипом БА является вирусиндуцированная астма. Поэтому определение роли инфекции у больных БА давно является актуальной проблемой.

Хорошо известно, что острые респираторные инфекции часто становятся причиной обострения БА у детей, т. е. инфекционный процесс может явиться триггером приступа бронхоспазма, фактором-провокатором. С другой стороны, сам возбудитель может стать причинно-значимым аллергеном. В то же время некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя, с одной стороны, вторичному инфицированию дыхательных путей, а с другой – увеличению бронхиальной

гиперреактивности и развитию бронхоспазма. Кроме того, больные с атопической формой БА генетически предрасположены к персистирующему течению некоторых вирусных и атипичных (внутриклеточных) инфекций. Таким образом, роль респираторных инфекций у детей с БА – проблема сложная, причем в каждом конкретном случае чрезвычайно индивидуальная. Поэтому рассмотрим более подробно различные варианты взаимоотношений растущего организма, генетически предрасположенного к атопии, к острой респираторной инфекции.

■ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРОВОЦИРУЕТ ОБОСТРЕНИЕ БА

Многочисленными исследованиями показано, что ОРВИ является одним из основных факторов, вызывающих обострение БА у детей, и, следовательно, усугубляет течение заболевания. Приступ БА на фоне респираторного заболевания обусловлен:

- усилением аллергического воспаления бронхов за счет инфекционного воспаления;
- увеличением бронхиальной гиперреактивности;
- нарушением нейрогенной регуляции бронхоспазма;
- повреждающим действием вирусов на эпителий дыхательных путей.

Следовательно, возбудитель респираторной инфекции у детей с БА выступает в роли триггера приступа бронхообструкции.

Наиболее значимыми в отношении патологии дыхательных путей у пациентов с БА являются вирусы парагриппа 1–3-го типов, гриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и др. Биологические свойства вирусов, так же как и особенности других микроорганизмов, определяют поражение того или иного отдела респираторного тракта и, следовательно, клинические проявления заболевания. Возраст пациента во многом обуславливает восприимчивость к различным группам вирусов, т. е. этиология острых респираторных инфекций у детей с БА различна в разные возрастные периоды.

Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов. Тем самым они повышают бронхиальную гиперреактивность, способствуют развитию бронхоспазма. Воспалительные процессы, которые развиваются под действием вирусов, приводят к появлению отека слизистой оболочки, гиперсекреции вязкой слизи, ухудшению мукоцилиарного транспорта. Кроме того, вирусы подавляют активность макрофагов и снижают местный неспецифический иммунитет. В результате создаются условия для бактериальной или микст-суперинфекции (вирусно-бактериальной), что, безусловно, приводит к более тяжелому течению обострений, изменению клинической картины заболевания, усилению сенсибилизации. Существенную роль в усилении сенсибилизации играет повышенное поступление аллергенов во внутреннюю среду организма в силу нарушения барьерных функций поврежденного при вирусной инфекции эпителия дыхательных путей.

■ ВОЗБУДИТЕЛИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ – ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Хорошо изучены и сенсибилизирующие свойства вирусов и других возбудителей респираторных инфекций. У детей с БА выявлена значительно более высокая по сравнению со здоровыми детьми сенсибилизация к вирусам гриппа, парагриппа, аденовирусу и РСВ. Так, сенсибилизация к бактериальным аллергенам по данным кожных скарификационных проб была выявлена у 28% детей с БА, из них у 30–40% определялись высокие титры специфических IgE к бактериальным аллергенам. Сенсибилизация к грибам типа *Candida albicans* была выявлена у 17% детей с БА (для всех пациентов была характерна полисенсибилизация), к грибам *Aspergillus* – у 10,7%. Было показано, что наличие очагов хронической инфекции, преимущественно в носоглотке, повышает степень сенсибилизации в связи с персистенцией респираторных вирусов в лимфоидной ткани.

■ В международных руководствах (GINA-2011, PRACTALL-2008), а также российской Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012) отмечается, что вне зависимости от степени тяжести БА у детей для контроля за течением заболевания необходимо использовать препараты, обладающие противовоспалительной активностью.

■ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ ИЗМЕНЯЮТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

В последние годы проведены многочисленные исследования по изучению влияния возбудителей инфекций на иммунитет организма хозяина. Установлено, что респираторные инфекции вирусной и/или бактериальной этиологии, а также инфекции, обусловленные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая гиперпродукцию IgE, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО-α, в то же время уменьшая способность к продукции ИФН-γ. Течение инфекции приводит к мощному выбросу медиаторов воспаления, определяя развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование. Больные БА предрасположены к рецидивированию респираторных инфекций, у них отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты.

■ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ СПОСОБСТВУЮТ ФОРМИРОВАНИЮ АТОПИИ

На основании результатов некоторых исследований было предложено рассматривать вирусную инфекцию, перенесенную в раннем возрасте, как возможную отправную точку в развитии атопии, прежде всего у генетически предрасположенных лиц. Так, например, в работе Frick O.L. et al. сделано

закключение, что инфекция верхних дыхательных путей лежит в основе развития атопии у детей из семей, где мать и отец страдают атопическими заболеваниями. А в результате 6-летнего наблюдения за 880 детьми было показано, что вирусная инфекция может влиять на развитие аллергической сенсибилизации с достоверным увеличением общего и специфического IgE-антител.

В настоящее время рассматривается целая группа вирусов (РСВ, парагрипп, бокавирус), потенциально ответственных за формирование фенотипа астмы в течение первых лет жизни ребенка. В эксперименте было показано, что вирусная инфекция способствует активации Т-клеток и запуску процесса выработки IgE.

Респираторные вирусы, особенно РСВ, могут повреждать эпителий дыхательных путей, в результате чего усиливается абсорбция аллергенов, что ведет к повышенной сенсибилизации. Кроме того, в ответ на воздействие инфекционного агента из клеток происходит выброс провоспалительных цитокинов, хемокинов, увеличивается экспрессия молекул адгезии, в то время как способность к продукции ИФН- γ снижена.

Касаясь развития аллергии во внутриутробном периоде, важно отметить, что иммунный ответ плода в норме отклоняется в сторону Th2-фенотипа, что может способствовать внутриутробной сенсибилизации. В период беременности антенатальной сенсибилизации плода способствует и нарушение фетоплацентарного барьера вследствие перенесенной матерью ОРВИ.

■ Респираторные инфекции вирусной и/или бактериальной этиологии, а также инфекции, обусловленные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая гиперпродукцию IgE, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО- α , в то же время уменьшая способность к продукции ИФН- γ .

Кроме того, дисбаланс между Th1- и Th2-продукцией сохраняется в раннем детстве, поэтому считают, что самые первые месяцы жизни имеют решающее значение в развитии аллергии. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте повреждают незрелую систему иммунитета в виде возможной активации клона Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетения клона Т-хелперов 1-го типа (Th1), а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза ИФН- γ , развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам. Следовательно, респираторная инфекция является фактором риска, который может иметь отношение к развитию БА в детском возрасте.

В то же время результаты других исследований содержат противоречивые сведения о взаимодействии вирусных инфекций и формировании атопического фенотипа, что, безусловно, требует дальнейших исследований.

■ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРЕДОТВРАЩАЮТ РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИИ. «ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ»

Некоторые исследователи предполагают, что респираторные инфекции (вирусные и некоторые бактериальные, но не грибковые и паразитарные) у детей раннего возраста могут предупреждать развитие в дальнейшем атопических реакций.

В 1989 г. Strachan заметил, что частота поллиноза находится в обратной связи с количеством детей в семье. На основании этих наблюдений он предположил, что инфекции в раннем детстве оказывают протективный эффект против развития в дальнейшем аллергии. Это предположение в дальнейшем получило название «гигиеническая теория». Суть ее в том, что ранний контакт с респираторной инфекцией стимулирует у ребенка Th1-направленный ответ, тем самым предотвращая развитие иммунологических реакций в направлении Th2.

С момента этого оригинального наблюдения проведено много исследований, в которых изучалась связь между инфекциями в раннем возрасте и аллергией. Так, воссоединение Германии в 1990 г. обеспечило ученых уникальной возможностью изучать распространение БА в генетически схожих популяциях, но в разных условиях внешней среды, включая инфекции. Было показано, что дети Восточной Германии чаще болели ОРВИ из-за широкого распространения дошкольных учреждений (ясли, сады), многодетных семей, перенаселенности, тогда как распространение БА выявило обратную зависимость: 3,9 и 5,9% соответственно.

Таким образом, инфекционный процесс может определять поляризацию иммунного ответа, причем некоторые вирусы и атипичные возбудители активируют Th2-клоны лимфоцитов, что способствует клинической реализации атопии, в то время как *Mycobacterium vaccae*, вирус гепатита А, вирус кори, некоторые респираторные инфекции, перенесенные в раннем возрасте, поляризуют иммунный ответ в направлении Th1 и препятствуют развитию болезни. Однако данные исследования многим представляются спорными и, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

■ БА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

БА у детей раннего возраста имеет особенности патогенеза, клинического течения и представляет значительные трудности для диагностики. В клинической практике диагноз БА в этом возрасте устанавливают не всегда своевременно. Начальные проявления БА у детей раннего возраста, как правило, носят характер бронхообструктивного синдрома, сопровождающего респираторные вирусные инфекции. Скрываясь под маской ОРВИ с обструктивным бронхитом, БА иногда на протяжении длительного времени не распознается, и больные не лечатся.

Сложность дифференциального диагноза БА у детей раннего возраста заключается в том, что, во-первых, приступный период БА часто совпадает с развитием интеркуррентного респираторного заболевания, во-вторых, у детей до 5 лет не представляется возможным проведение функциональных проб.

Таким образом, ОРВИ часто выступает в роли разрешающего фактора при атопической БА у детей раннего возраста.

При повторении более трех эпизодов бронхообструкции в период ОРВИ у ребенка первых лет жизни следует задуматься о возможности диагноза БА, если у него отмечены атопические заболевания в семье и наличие аллергического заболевания (атопический дерматит и др.).

■ ЛЕЧЕНИЕ БА У ДЕТЕЙ

Исходя из патогенеза БА, современная терапия направлена на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение структурной перестройки стенки бронхов. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия – основные причины тяжелого течения и смертности от БА. Выбор лечения определяется тяжестью течения, степенью контроля и периодом БА. Однако в любом случае необходим индивидуальный подход в выборе средств и методов лечения.

Целью лечения БА является достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания. Подход к лечению БА в настоящее время ориентирован преимущественно на степень контроля заболевания. Основными направлениями терапии БА являются:

- устранение воздействия причинных факторов;
- превентивная длительная фармакотерапия (базисная, контролирующая);
- фармакотерапия острого периода болезни;
- аллергенспецифическая терапия;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- профилактика респираторных инфекций;
- реабилитация;
- обучение пациентов.

При фармакотерапии БА рекомендуется ступенчатый подход, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов.

В комплексной терапии возможно использовать и немедикаментозные методы лечения, хотя эффективность некоторых из них дискуссионна и нуждается в дальнейшем изучении. В то же время необходимо помнить, что успешное лечение БА невозможно без установления партнерских, доверительных отношений между врачом и пациентом.

Существенный прогресс в лечении БА был достигнут при введении базисной (контролирующей) терапии, действующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах. Тем самым уменьшается вероятность развития бронхообструкции и формирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся:

- глюкокортикостероиды (ингаляционные и системные);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС);
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;

- антитела к IgE.

Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля БА, возрастом пациентов, характером сопутствующей патологии.

Детям с легкой интермиттирующей БА базисная терапия не показана, а при персистирующем легком течении заболевания назначают кромоны, или антилейкотриеновые препараты, или малые дозы ИГКС.

К *кромонам* относят такие препараты, как кромогликат натрия и недокромил натрия. Противовоспалительная активность у кромонов незначительна, а необходимость частых ингаляций (у кромогликата натрия 3–4 раза в сутки через небулайзер) существенно снижает комплаенс терапии. Роль кромонов в длительной терапии БА у детей в соответствии с мнением экспертов GINA ограничена, особенно у детей дошкольного возраста. Систематический анализ 25 исследований кромогликата натрия (17 из которых были выполнены у детей) убедительно доказывает, что эффективность этого препарата для терапии астмы существенно ниже, чем у ИГКС. При анализе 15 исследований недокромил натрия у детей оказалось, что положительное влияние этого препарата на показатели спирометрии и выраженность симптомов астмы прослеживается в краткосрочных исследованиях, но не выявляется при более продолжительном наблюдении. Несмотря на то что недокромил натрия представляется более безопасным, чем ИГКС, препаратом для терапии БА у детей, нельзя не учитывать его недостаточную эффективность. Неоправдан также переход на кромоны с ИГКС при условии полного контроля над симптомами минимальными дозами ИГКС.

Антилейкотриеновые препараты (антагонисты лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст, зафирлукаст) являются первой медиатор-специфической терапией БА и представляют новый терапевтический класс препаратов в лечении БА. В 1979 г. Бенгт Самуэльсон открыл новую группу метаболитов арахидоновой кислоты, образующихся липоксигеназным путем из лейкоцитов. Эти компоненты стали именовать лейкотриенами ЛТ. Вскоре было обнаружено, что медленно реагирующая субстанция анафилаксии состоит из трех цистенил-содержащих лейкотриенов: ЛТС-4, ЛТД-4 и ЛТЕ-4. Оказалось, что цистениловые лейкотриены обладают наиболее сильным констрикторным действием на гладкую мускулатуру дыхательных путей *in vitro*, в 10 000 раз более сильную, чем гистамин, и вызывают другие эффекты, характерные для БА, такие как тканевой отек, секреция слизи, стимуляция клеточной инфильтрации ткани легкого, что позволило отнести цистениловые лейкотриены к медиаторам астматической обструкции дыхательных путей. В результате этих наблюдений был открыт потенциально новый класс противоастматических препаратов — антилейкотриенов. Антилейкотриеновые препараты разделяются на антагонисты лейкотриенов и ингибиторы синтеза лейкотриенов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) не относятся к гормонам, но вместе с тем они быстро и эффективно подавляют патологические процессы в стенке бронхов.

Механизм действия препаратов этой группы заключается в быстром устранении базального тонуса дыхательных путей,

который создается лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липоксигеназной ферментной системы. Благодаря этому широкое применение эта группа препаратов получила при аспириновой БА, в патогенезе которой имеет место усиленная активация 5-липоксигеназной системы и повышенная чувствительность рецепторов к лейкотриенам. Антагонисты лейкотриенов особенно эффективны при этой форме астмы, терапия которой нередко вызывает трудности. Однако монтелукаст (препарат Сингуляр) с успехом применяется и при других формах астмы. Международные и национальные программы рекомендуют назначение монтелукаста при легкой персистирующей БА в качестве монотерапии и при среднетяжелой и тяжелой БА в сочетании с ИГКС. Сингуляр также является препаратом выбора при сочетании БА с другими аллергическими заболеваниями, прежде всего с аллергическим ринитом. Применение монтелукаста в сочетании с ИГКС и пролонгированными β_2 -агонистами, особенно при наличии аллергического ринита, позволяет быстрее улучшить контроль над заболеванием, снизить дозу ИГКС.

Эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста и зафирлукаста) была доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях среди взрослых и детей с БА. Антилейкотриеновые препараты представляют особый интерес для педиатрической практики как нестероидные препараты для перорального приема. Не секрет, что у некоторых пациентов существует «фобия ингалятора». Кроме того, монтелукаст может назначаться один раз в день, что создает предпосылки для лучшего комплаенса.

В исследовании PREVIA у детей 2–5 лет при вирусиндуцированной БА с легким персистирующим течением регулярный прием монтелукаста позволил снизить число обострений БА на 32% и уменьшить потребность в назначении ИГКС. Положительно оценили влияние терапии монтелукастом в течение 12 месяцев, по сравнению с плацебо, на симптомы БА, связанные с простудными заболеваниями, как врачи-исследователи, так и родители пациентов. В другом исследовании короткие курсы монтелукаста, назначаемые при первых признаках респираторной инфекции, также оказывали благоприятное влияние на течение заболевания. Важно отметить, что назначение низких доз ИГКС в подобных случаях представляется малоэффективным.

Антилейкотриеновые препараты эффективны при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, и снижают частоту обострений вирусиндуцированной БА у детей. Можно утверждать, что монотерапия антилейкотриеновыми препаратами высоко эффективна и выступает в качестве альтернативы ИГКС у детей с легкой персистирующей астмой, но при этом влияние ИГКС на показатели спирометрии выражено в большей степени. Однако у детей со среднетяжелым течением заболевания антилейкотриеновые средства существенно уступают ИГКС и не должны назначаться в качестве монотерапии, их использование возможно в комбинации с ИГКС, что улучшает контроль симптомов заболевания. Антилейкотриеновые препараты достаточно безопасны, однако при использовании зафирлукаста имеется потенциальный риск нежелательных взаимодействий с рядом

лекарственных средств, что делает применение монтелукаста (препарат Сингуляр) более предпочтительным.

Контролируемые мультицентровые исследования препарата Сингуляр показали, что он уменьшает симптомы астмы (дневные, ночные), улучшает легочную функцию, уменьшает количество обострений, сокращает частоту приема бронхолитиков, снижает бронхиальную гиперреактивность, в т. ч. на физическую нагрузку, эффективен у больных с повышенной чувствительностью к аспирину [5]. Двойное слепое исследование, проведенное у 336 детей в возрасте от 6 до 14 лет [6], показало, что после 8 недель лечения у пациентов улучшались показатели функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$). С помощью антилейкотриенового препарата Сингуляр можно эффективно лечить детей с легкой и среднетяжелой формой БА. При этом достоверно уменьшаются и даже исчезают сопутствующие аллергические проявления. Монтелукаст назначают длительно, не менее 3 месяцев, 1 раз в сутки вечером в виде таблетки или жевательной таблетки, обладающей приятными вкусовыми качествами, в дозе 4 мг детям в возрасте 2–5 лет, 5 мг – с 6 лет и взрослым – 10 мг/сут.

■ Международные и национальные программы рекомендуют назначение монтелукаста при легкой персистирующей БА в качестве монотерапии и при среднетяжелой и тяжелой БА в сочетании с ИГКС.

Монтелукаст не используется для лечения острых приступов. Сегодня он рекомендуется для лечения детей с легкой и среднетяжелой БА, преимущественно вирусиндуцированной, а также при аллергическом рините. По нашим данным, уже через 1 месяц лечения препаратом Сингуляр у детей достоверно уменьшалась частота приступов и потребность в бронхолитиках, а при длительности терапии свыше 2 месяцев статистически достоверно уменьшались показатели суточного разброса пиковой скорости выдоха, определяемой при мониторинге функции внешнего дыхания с помощью пикфлоуметра. Весьма важным положительным эффектом при лечении Сингуляром, по нашему наблюдению, является значительное уменьшение или исчезновение у некоторых детей сопутствующих аллергических проявлений (в частности, риноконъюнктивита), положительная динамика кожного процесса.

Учитывая то, что БА является хроническим заболеванием, длительность терапии определяется течением болезни и может продолжаться в течение всей жизни. Монтелукаст можно использовать в комбинированной терапии вместе с другими препаратами профилактического действия. Он предотвращает бронхоконстрикцию на триггеры (физическую нагрузку, аллерген), улучшает бронходилатирующий эффект сальбутамола на функцию легких, уменьшает симптомы ночной астмы.

ИГКС. Несомненно, наиболее выраженной противовоспалительной активностью обладают современные ИГКС (беклометазон, будесонид, флутиказон), которые оказывают минимальное общее воздействие. В то же время они способны подавлять как острое, так и хроническое аллергическое воспаление.

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их способностью ингибировать активность фосфолипазы A2 и синтез медиаторов воспаления липидного происхождения, уменьшать синтез Т-лимфоцитами противовоспалительных цитокинов, увеличивать экспрессию β_2 -адренорецепторов. Отмечаемое под воздействием ИГКС обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов сопровождается уменьшением их гиперреактивности, урежением приступов БА и способствует достижению ремиссии. Используется доза ИГКС, соответствующая тяжести заболевания, и при достижении контроля доза титруется до минимальной поддерживающей.

При легкой персистирующей и среднетяжелой БА у детей рекомендуется использовать низкие дозы ИГКС, при тяжелом течении болезни средние дозы ИГКС рекомендуется назначать совместно с длительно действующими β_2 -агонистами, что позволяет достигать лучшего контроля БА и предупреждения обострений заболевания без повышения дозы ИГКС (уровень доказательства А). Уровень доказательства А соответствует самой высокой степени доказательств и основан на многочисленных рандомизированных сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях. Терапия препаратами с фиксированной комбинацией ИГКС и β_2 -агонистами длительного действия имеет более высокую терапевтическую эффективность, оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с одновременным применением двух препаратов в отдельных ингаляторах и имеет преимущество в качестве базисной терапии. Доказанный синергизм действия ИГКС и длительно действующих β_2 -агонистов позволяет добиваться контроля за заболеванием без увеличения дозы ИГКС. Это привело к созданию комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе ИГКС и длительно действующий β_2 -агонист: будесонид + формотерол и флутиказон + салметерол.

■ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К IgE

Препарат данной группы – омализумаб способен связывать антитела IgE, тем самым предотвращая развитие аллергического воспаления. Однако ввиду большого числа побочных эффектов и высокой стоимости этот препарат используется только в комплексной терапии тяжелых случаев астмы.

Таким образом, при легком персистирующем течении БА в качестве базисной терапии назначают монотерапию антилейкотриеновыми препаратами, или низкие дозы ИГКС, или кромоны. При вирусиндуцированном фенотипе заболевания всегда отдадут предпочтение ингибиторам антилейкотриеновых рецепторов, которые достоверно уменьшают частоту ОРВИ-индуцированных приступов. При среднетяжелом и тяжелом течении БА необходимо обязательное использование ИГКС, а при недостаточном эффекте базисной противовоспалительной терапии в лечение добавляют пролонгированные бронхолитики (теофиллины длительного действия или пролонгированные β_2 -агонисты) или антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Базисная терапия проводится длительно, не менее 3 месяцев. В приступном периоде БА прием препаратов базисной терапии продолжают.

В детской аллергологической практике аллергенспецифическая иммунотерапия является патогенетически обоснованным методом лечения БА, поллиноза и др. и заключается во введении в организм больного нарастающих доз одного или нескольких причинно-значимых аллергенов. Эффективность этого метода при БА обусловлена многими механизмами и, в частности, связана со снижением активности и пролиферации Th2 и повышением активности и пролиферации Th1 CD4+-лимфоцитов, iTreg-лимфоцитов и увеличением продукции блокирующих IgG-антител. Проведение специфической иммунотерапии показано детям с атопической БА легкого и среднетяжелого течения в период ремиссии заболевания при четкой доказанности причинной значимости аллергенов, при отсутствии возможности элиминировать причинно-значимые аллергены из окружающей больного среды.

■ Программу муколитической и отхаркивающей терапии детям с БА необходимо строить строго индивидуально с учетом клинических особенностей течения бронхиальной обструкции в каждом конкретном случае, что должно способствовать восстановлению у больного адекватного мукоцилиарного клиренса.

В случаях обострения БА осуществляется подключение бронхоспазмолитических средств. Для снятия у больных БА остро возникших нарушений бронхиальной проходимости используют β_2 -агонисты короткого действия, антихолинергические препараты, теофиллины короткого действия.

β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол) являются препаратами выбора для уменьшения острой бронхообструкции. При ингаляционном применении они дают быстрый (через 5–10 минут) бронходилатирующий эффект. Назначать их следует 3–4 раза в сутки. Препараты этой группы высокоселективны, следовательно, имеют минимальные побочные эффекты. Однако при длительном бесконтрольном применении β_2 -агонистов короткого действия возможно усиление бронхиальной гиперреактивности и снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов к препарату. Разовая доза сальбутамола, ингалируемого через спейсер, составляет 100–200 мкг (1–2 дозы), при использовании небулайзера разовая доза может быть значительно выше и составляет 2,5 мг (небулы по 2,5 мл 0,1%-ного раствора). При тяжелом течении торпидного к лечению приступа БА в качестве терапии скорой помощи допускается проведение трех ингаляций β_2 -агониста короткого действия в течение 1 часа с интервалом в 20 минут.

Комбинированный препарат Беродуал сочетает два механизма действия: стимуляцию β_2 -адренорецепторов и блокаду М-холинорецепторов. Беродуал содержит ипратропия бромид и фенотерол, действие которых в этой комбинации синергично. Наилучшим способом доставки препарата является небулайзер. В камере небулайзера препарат разбавляют 2–3 мл физиологического раствора.

Теofilлины короткого действия (Эуфиллин) в нашей стране до настоящего времени, к сожалению, являются основными препаратами для купирования бронхообструкции, в т. ч. и у детей раннего возраста. Причинами этого являются низкая стоимость препарата, его довольно высокая эффективность, простота использования и недостаточная информированность врачей.

Эуфиллин, обладая бронхолитической и в определенной мере противовоспалительной активностью, имеет большое количество побочных эффектов. Основным серьезным обстоятельством, ограничивающим использование Эуфиллина, является его небольшая терапевтическая широта (близость терапевтической и токсической концентраций), что требует обязательного его определения в плазме крови. Установлено, что оптимальная концентрация Эуфиллина в плазме составляет 8–15 мг/л. Возрастание концентрации до 16–20 мг/л сопровождается более выраженным бронхолитическим эффектом, но одновременно чревато большим количеством нежелательных эффектов со стороны пищеварительной системы (основными симптомами являются тошнота, рвота, диарея), сердечно-сосудистой системы (риск развития аритмии), ЦНС (бессонница, тремор рук, возбуждение, судороги) и метаболическими нарушениями. У больных, принимающих макролиды, фторхинолоны или переносящих респираторную инфекцию, наблюдается замедление клиренса Эуфиллина, что может вызвать развитие осложнений даже при стандартном дозировании препарата. Европейским респираторным обществом рекомендуется использование препаратов теофиллина только при мониторинге его сывороточной концентрации, которая не коррелирует с введенной дозой препарата. В настоящее время Эуфиллин принято относить к препаратам второй очереди и назначать при недостаточной эффективности β_2 -агонистов короткого действия и М-холинолитиков. При использовании бронхолитиков предпочтение отдается эпизодическому назначению. При увеличении частоты использования β_2 -агонистов более 3–4 раз в сутки необходим пересмотр и усиление базисной терапии.

Тяжелый затянувшийся приступ БА лечат в условиях стационара. Проводят инфузионную терапию, внутривенно вводят симпатомиметики, глюкокортикоиды. Возможен пероральный прием глюкокортикоидов. При необходимости больного переводят на ИВЛ.

Программу муколитической и отхаркивающей терапии детям с БА необходимо строить строго индивидуально с учетом клинических особенностей течения бронхиальной обструкции в каждом конкретном случае, что должно способствовать восстановлению у больного адекватного мукоцилиарного клиренса. Детям с навязчивым малопродуктивным кашлем, отсутствием мокроты целесообразно назначение щелочного питья и муколитических препаратов (бромгексин, амброксол). Разумно сочетать пероральный и ингаляционный пути введения. Важно помнить, что применение муколитических и отхаркивающих препаратов противопоказано при тяжелом приступе бронхообструкции. Фитопрепараты детям с аллергией всегда надо назначать с осторожностью.

Лечение респираторной инфекции у детей с БА строится согласно основным принципам терапии острых респиратор-

ных заболеваний. ОРВИ у детей с БА без адекватного лечения часто принимает затяжное или осложненное течение и, как правило, способствует развитию приступа бронхообструкции. Безусловно, лечение ОРЗ должно быть комплексным и строиться индивидуально в каждом конкретном случае.

Инфекционное и аллергическое воспаление является основным патогенетическим звеном клинических проявлений острых респираторных инфекций у детей с БА. Развитие воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей способствует гиперсекреции вязкой слизи, формированию отека слизистой оболочки респираторного тракта, нарушению мукоцилиарного транспорта и бронхиальной обструкции. Это приводит к заложенности носа, выделениям носового секрета, гиперемии зева, боли в горле, отеку миндалин, осиплости голоса, появлению кашля и симптомов бронхообструкции.

У детей с БА особое значение приобретает повышение эффективности терапии ОРЗ. Учитывая особенности патогенеза заболевания, рациональной стратегией лечения респираторных инфекций является противовоспалительная и местная антибактериальная терапия. Кроме того, в комплексное лечение входят противовирусные, иммуномодулирующие, муколитические, отхаркивающие, жаропонижающие, антигистаминные, противоотечные и бронхолитические препараты.

Антибактериальная терапия системными антибиотиками при ОРЗ малоэффективна и показана нечасто, не более чем в 10% всех случаев заболевания. Назначив системный антибиотик без должных оснований, врач повышает риск побочных явлений, нарушает микробиоценоз, способствует снижению иммунитета и распространению лекарственной резистентности.

Наилучшей системой профилактики ОРЗ у детей с БА, безусловно, является формирование собственного адекватного иммунного ответа на фоне базисной терапии, соответствующей тяжести заболевания. Способствуют этому здоровый образ жизни, рациональный режим дня, полноценное питание, разнообразные программы закаливания.

Профилактика респираторных инфекций предусматривает ограничение контактов ребенка с больными гриппом и ОРВИ, проведение санитарно-гигиенических мероприятий, сокращение использования городского транспорта и удлинение времени пребывания ребенка на воздухе. Частая респираторная заболеваемость тесно связана с пассивным курением, поэтому прекращение его – важное условие лечения и профилактики.

Таким образом, выбор лечения детей с БА должен быть сделан с учетом тяжести течения и периода БА. Необходим индивидуальный подход в выборе средств и методов лечения, основанный на национальных и международных рекомендациях. Большое значение имеет обучение пациентов и их родителей в «астма-школе». В то же время дети с БА нуждаются в своевременном лечении и профилактике респираторных инфекций.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.