

Роль кромонов в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей

Н.А. Геппе, И.В. Озерская

По данным эпидемиологических исследований от 15 до 25% детей страдают аллергическими заболеваниями, среди которых наиболее распространены **аллергический ринит (АР)** и **бронхиальная астма (БА)** [1, 2]. В последнее время отмечается увеличение частоты **сочетания БА и АР** [3].

АР рассматривают как фактор риска развития БА, а точнее как раннюю стадию единого аллергического заболевания дыхательных путей. Такая концепция основана на сходстве патофизиологических механизмов развития БА и АР. Воспаление слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей имеет сходные черты в виде инфильтрации эозинофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами и моноцитами [3, 4].

Среди возможных механизмов, провоцирующих развитие БА при АР, выделяют назобронхиальный рефлекс, персистенцию риновирусов, блокаду дыхания через нос, способствующую проникновению аллергенов в нижние дыхательные пути [3].

Кроме того доказано, что АР ухудшает течение БА – при таком сочетании БА протекает тяжелее и чаще приводит к госпитализации [3, 4].

Согласно существующим национальным и международным рекомендациям **лечение БА и АР** у детей должно быть комплексным и включать наряду с фармакотерапией элиминацию аллергенов и неспецифических триггеров, специфическую иммунотерапию, обучение детей и родителей. Основой медикаментозного лечения служит базисная противовоспалительная терапия, позволяющая купировать воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей, при этом необходимо эффективное воздействие как на верхние, так и на нижние дыхательные пути. Терапия БА и АР направлена на предотвращение обострений заболеваний, поддержание нормального уровня активности ребенка, улучшение качества жизни, предотвращение развития тяжелых форм БА и АР [3–6]. Оптимальное лечение АР приводит к улучшению течения БА, а своевременное и рациональное лечение АР может предотвратить развитие БА [3, 4].

Кафедра детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.
Наталья Анатольевна Геппе – профессор, зав. кафедрой.
Ирина Владимировна Озерская – клинический ординатор кафедры.

Кромоны

Кромоны на протяжении длительного времени использовались в качестве противовоспалительной терапии БА и АР. Однако в последнее время появилась тенденция к замещению их ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) даже при лечении легких форм заболеваний. Тем не менее кромоны остаются в педиатрической практике в программах терапии БА и АР благодаря их эффективности и доказанной безопасности, при этом и сейчас появляются новые данные о механизмах их действия.

К кромонам относятся препараты **кромоглицево́й кислоты** (кромогликат натрия) и **недокромила натрия**. Препараты кромоглицево́й кислоты выпускаются в виде назальных спреев и ингаляционных форм – дозированных аэрозольных ингаляторов и раствора для ингаляций через небулайзер. Препараты недокромила натрия также выпускаются в виде назального спрея и дозированного аэрозольного ингалятора.

Кромоны применяют у детей старше 2 лет 4 раза в сутки. У детей раннего возраста возможны ингаляции кромонов с помощью спейсера или небулайзера с использованием лицевой маски. При наличии у больного бронхиальной обструкции для повышения биодоступности кромонов рекомендуется перед их применением назначить 1–2 дозы β_2 -агониста быстрого действия. При сохраняющихся приступах или бронхообструкции по данным спирометрии эффективным может быть назначение комбинированных препаратов – кромогликат натрия + β_2 -агонист [6].

Клинический эффект кромонов может проявляться уже через 2 нед применения, однако для более стабильного и выраженного результата необходимо проводить терапию не менее 6–8 нед. Продолжительность курса зависит от клинической картины заболевания и варьирует от 2 до 6 мес. Длительное применение кромонов позволяет поддерживать устойчивую ремиссию [1, 6].

Кромоны обладают уникальным профилем **безопасности**, они практически лишены нежелательных эффектов (НЭ). В связи с тем, что препараты этой группы практически не всасываются через слизистые оболочки и не оказывают системного действия, НЭ возникают редко, носят местный характер и выражены незначительно [4]. При применении кромонов возможно раздражение верхних дыхательных путей, кашель, кратковременные явления бронхоспазма; при использовании недокромила натрия в единичных слу-

чаях отмечен неприятный привкус во рту, тошнота [7]. В настоящее время кромоны являются одними из самых безопасных препаратов, применяемых при БА и АР [1, 8, 9].

Механизм действия кромонов

Кромоны являются стабилизаторами мембран тучных клеток, хотя тонкие механизмы их действия до конца не изучены. Они оказывают специфическое противовоспалительное действие и влияют как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа [4, 6].

Кромоны ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ из тучных клеток, альвеолярных макрофагов, эозинофилов и других клеток, участвующих в воспалительной реакции бронхов и слизистой оболочки носа [1, 3, 7]. На фоне использования кромогликата натрия снижается количество эозинофилов в слизистой оболочке бронхов и в бронхиальных смывах, а также уменьшается степень бронхиальной гиперреактивности (Балаболкин И.И., 1997).

Кромоны способны тормозить вход ионов кальция в клетки и блокировать хлорные каналы в мембранах тучных клеток [1, 4]. Также было показано, что кромогликат натрия подавляет активацию эозинофилов, аккумуляцию Т-лимфоцитов и эозинофилов, ингибирует синтез интерлейкина-5 периферическими мононуклеарами, подавляет возбуждение чувствительных нервных С-волокон, угнетает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), ингибирует индуцированный интерлейкином-4 синтез иммуноглобулинов класса Е [1, 4, 10, 11].

Торможение секреции провоспалительных медиаторов тучными клетками, эозинофилами и базофилами осуществляется посредством ингибирования фосфодиэстеразы, накопления циклического аденозинмонофосфата и блокирования поступления кальция в клетку. Кроме того, кромогликат натрия способен блокировать рецепторы, специфичные для медиаторов воспаления [1, 8, 12]. В присутствии кромогликата натрия продукция лейкотриена C_4 в культуре клеток снижалась за счет подавления экспрессии мРНК и активности синтазы лейкотриена C_4 [13].

Острая респираторная вирусная инфекция является одной из самых частых причин обострения БА у детей [6], а в последнее время все больше появляется данных о возможной **противовирусной активности** кромогликата натрия. В 2002 г. было сообщено о противовирусном эффекте кромогликата натрия в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Обработка кромогликатом натрия клеток во время или после адсорбции вируса значительно снижала частоту инфицирования клеток. При интраназальном введении кромогликата натрия достоверно подавлял инфицирование мышей вирусом мышиного гриппа. В недавно проведенном исследовании было показано, что кромогликат натрия также подавляет размножение респираторно-синцитиального вируса в легких у мышей. В исследовании *in vivo* кромогликат натрия значительно снижал экспрессию ICAM-1 – рецептора риновирусов [12, 14].

Противовирусная активность кромогликата натрия может быть связана с его структурой, напоминающей структуру флавоноидов, которые способны к неспецифической абсорбции вирусов и ингибированию нейраминидазы вируса гриппа. Несмотря на то что к настоящему времени предложено множество возможных механизмов противовирусного действия кромогликата натрия, точный механизм пока не выяснен [12, 14]. Между тем в клинических исследованиях было показано, что ингаляционное или интраназальное назначение кромогликата натрия оказывает положительное действие при лечении острой респираторной вирусной инфекции у детей [14].

Кроме противовирусного эффекта, у кромогликата натрия выявлена способность подавлять рост хламидий, которые также могут вызывать обострения БА [15].

Место кромонов в лечении детей с АР и БА

Кромоны играют важную роль в лечении АР и БА у детей [1, 3].

В международной программе ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), разработанной под эгидой Всемирной организации здравоохранения, отмечено, что кромоны являются эффективными препаратами **для лечения и профилактики АР** [4]. Кромоны наиболее эффективны при легких и умеренно выраженных проявлениях АР [1]. При сезонном АР кромоны назначаются за 2–4 нед до периода поллинииции, а при легком круглогодичном АР эти препараты должны использоваться постоянно [3, 4].

В руководстве GINA (Global Initiative for Asthma, 2002) роль кромонов в лечении БА была существенно ограничена: данные препараты были рекомендованы лишь для контроля легкой персистирующей БА и для профилактики бронхоспазма (при физической нагрузке, вдыхании холодного воздуха и раздражающих веществ), а в пересмотре GINA 2006 г. кромогликат натрия был практически исключен из программ лечения взрослых пациентов. Однако к настоящему времени роль кромонов в лечении больных БА окончательно не выяснена.

В соответствии с Национальной программой “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики” (2006, 2008) предлагается соблюдать ступенчатый подход в терапии БА, а кромоны рекомендованы для лечения детей, страдающих **легкой БА** (1-я и 2-я ступень) [6]. Длительное непрерывное применение кромонов уменьшает бронхиальную гиперреактивность, интенсивность и частоту приступов БА, снижает потребность в бронхолитиках и ИГКС, позволяя поддерживать устойчивую ремиссию болезни [1, 6, 7, 10].

Подходы к лечению тяжелой и среднетяжелой БА как у детей, так и у взрослых четко отражены в международных руководствах, однако тактика лечения **легкой персистирующей БА** остается недостаточно ясной. Новейшие данные свидетельствуют о том, что легкую БА нельзя считать доброкачественным состоянием, как полагали ранее, и не-

обходимо своевременно назначать лечение, чтобы контролировать заболевание и предотвратить его прогрессирование. Это подтверждается данными гистологических и клинических исследований, которые связывают необратимые морфологические и функциональные изменения дыхательных путей с персистирующим воспалением [16]. В отличие от тяжелой и среднетяжелой БА, когда регулярная терапия ИГКС является терапией выбора, четкие рекомендации по лечению больных легкой персистирующей БА еще не разработаны. Больным легкой БА без тяжелых обострений может понадобиться лишь минимальная терапия для поддержания контроля над болезнью [17].

Было опровергнуто мнение о том, что отсрочка с назначением ИГКС приводит к возникновению необратимой обструкции у больных БА. В долгосрочном исследовании было показано, что ступенчатый подход к терапии БА (терапию начинали с кромонов, а при неэффективном контроле БА переходили на ИГКС) приводит к улучшению функции легких, а не к ухудшению ее. Не было выявлено данных, подтверждающих, что отсрочка начала терапии ИГКС приводит к ухудшению функции легких или к клиническому ухудшению. Однако отсрочка назначения кромонов у больных, которые получали только терапию бронходилататорами, сопровождалась ухудшением функции легких и клинических исходов, что еще раз подтверждает необходимость назначения противовоспалительной терапии при БА любой степени тяжести [18].

Несмотря на то что кромоны традиционно используются для лечения легкой и среднетяжелой БА у детей, **добавление кромонов к терапии ИГКС** при тяжелой БА также оказывает положительный эффект. Об этом свидетельствуют результаты проведенного в Японии рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования с участием 251 больного. Показатели пиковой скорости выдоха у больных атопической БА, получавших наряду с высокими дозами ИГКС (1600 мг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат) кромогликат натрия через небулайзер 3–4 раза в день, значительно улучшились по сравнению с аналогичной группой больных, получавших вместо кромогликата натрия плацебо. Использование кромонов в дополнение к ИГКС эффективно даже у больных тяжелой атопической БА и позволяет лучше контролировать заболевание, а также избежать назначения пероральных глюкокортикостероидов [19]. Подобные результаты были получены и в другом исследовании, где добавление к терапии кромогликата натрия позволило улучшить показатели пиковой скорости выдоха у детей с тяжелой БА, которые нуждались в высоких дозах ИГКС и пероральных глюкокортикостероидов [20].

Одним из важных показаний к применению кромонов у детей служит **предотвращение бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой** (БФН). Участие в активных играх и поддержание физической активности очень важно не только для нормального роста и развития ребенка, но и для успешного лечения БА и АР. Между тем физическая нагрузка является частым и мощным провоцирующим фак-

тором для развития симптомов БА. БФН встречается с частотой до 90% среди больных БА и до 40% среди больных АР. В типичных случаях бронхоспазм возникает после 10–15 мин физической активности, достигая максимума через 8–15 мин после окончания нагрузки, и проходит в среднем через 60 мин. Кромогликат натрия и недокромил натрия высокоэффективны для предотвращения БФН и сопоставимы по выраженности эффекта [21–23].

Поскольку БФН в основном вызывается выбросом медиаторов тучных клеток, то стабилизаторы мембран тучных клеток в этих ситуациях оказывают патогенетически направленное действие. Действие кромонов при БФН несколько слабее, чем β_2 -агонистов, и продолжается недолго (до 2 ч), но благодаря тому, что они не вызывают привыкания и практически лишены нежелательных эффектов, кромоны остаются одними из самых предпочтительных препаратов для предотвращения БФН [24, 25].

У детей применение кромонов имеет преимущества по сравнению с другими противоастматическими препаратами в связи с их **высокой безопасностью** [4]. К недостаткам препаратов можно отнести необходимость длительной терапии для получения хорошего клинического эффекта и частого применения в течение дня, что может снижать комплаинс к лечению [4].

Кромоны или ИГКС?

Кромоны используются в качестве базисных противовоспалительных препаратов для лечения БА и АР в течение многих лет. В последние 10 лет их применение стало более ограниченным вследствие нарастающей популярности ИГКС. В обзорах литературы ряда зарубежных авторов отмечается, что плацебоконтролируемые исследования предоставили недостаточно доказательств того, что кромогликат натрия эффективен в качестве поддерживающей противовоспалительной терапии при БА у детей [26, 27]. Однако использованные в обзоре методы и его заключения критикуются международной группой экспертов [28].

В настоящее время имеется тенденция к назначению ИГКС при легком течении БА в связи с их эффективностью и удобством применения. Однако риск НЭ остается не до конца изученным, а исследований по оценке отсроченных НЭ у детей, длительно принимающих ИГКС, пока недостаточно. Наиболее широко обсуждается такой системный НЭ при применении ИГКС, как замедление линейного роста у детей. В одном из исследований дети, в течение 4 лет получавшие будесонид, были достоверно ниже по росту по сравнению с группой плацебо в среднем на 1,1 см, причем в большей степени этот НЭ проявлялся у девочек. По этой причине использование ИГКС оправдано у детей, у которых невозможно достичь контроля над симптомами БА с помощью других препаратов (кромонов или антагонистов лейкотриеновых рецепторов) [29, 30].

Кроме того, было показано, что раннее назначение ИГКС детям дошкольного возраста с эпизодами свистящего дыхания не препятствует снижению функции легких

и не снижает реактивность дыхательных путей в старшем возрасте [11, 31, 32].

Длительное применение интраназальных глюкокортикоидов при АР может приводить к НЭ, среди которых сухость и атрофия слизистой оболочки носа, носовые кровотечения, кандидоз, активация герпетической инфекции на фоне иммуносупрессии, охриплость и кашель [3]. Показаниями к назначению интраназальных глюкокортикоидов при АР являются выраженные обострения и недостаточная эффективность терапии противовоспалительными средствами других классов (в частности, кромоны) [1].

Таким образом, если при лечении тяжелых и, вероятно, среднетяжелых форм БА и АР применение ИГКС не вызывает вопросов, то тенденция назначать ИГКС (даже в небольших дозах) при легком течении БА и АР у детей неоправдана.

Заключение

Назначение противовоспалительной терапии при БА и АР является краеугольным камнем в лечении этих заболеваний, что обусловлено их патогенезом, в основе которого лежит аллергическое воспаление. Однако выбор противовоспалительных препаратов должен быть тщательно обоснован. При легком течении БА и АР у детей препаратами выбора являются кромоны. Высокая безопасность, доказанная эффективность, направленность на патогенетические механизмы заболеваний дают кромоны преимущество при лечении детей с нетяжелыми формами БА и АР.

Список литературы

1. Детская аллергология: Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М., 2006.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г. / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2007.
3. Аллергический ринит у детей: Пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова и др. М., 2002.
4. Bousquet J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 108. P. S147.
5. Фарбер И.М., Геппе Н.А. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы // Научно-практическая конференция "Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному" в рамках III конгресса "Российский Медицинский Форум": Сб. статей. М., 2008. С. 94–97.
6. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М., 2008.
7. Vidal – Справочник Видаль. 2009 (URL: <http://www.vidal.ru>).
8. Энциклопедия лекарств (Регистр лекарственных средств России) / Под ред. Г.Л. Вышковского. М., 2005.
9. Bacharier L.B. et al. // Allergy. 2008. V. 63. P. 5.
10. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2005.
11. Dixon A.E., Irvin C.G. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2005. V. 11. № 1. P. 51.
12. Miyatake A. et al. // Allergol. Int. 2007. V. 56. P. 231.
13. Zaitse M. et al. // Respir. Med. 2004. V. 98. № 3. P. 235.
14. Hidari K. // Biol. Pharm. Bull. 2004. V. 27. № 6. P. 825.
15. Yamazaki T. et al. // Biol. Pharm. Bull. 2006. V. 29. № 4. P. 799.
16. Tan W.C. // Paediatr. Drugs. 2007. V. 9. № 4. P. 219.
17. Irani A.M. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005. V. 94. № 5. P. 517, 574.
18. Konig P. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. № 2. Pt. 2. P. S575.
19. Sano Y. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. № 3. P. 420.
20. Arai Y. // Nippon Rinsho. 1996. V. 54. № 11. P. 3023.
21. Spooner C.H. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2002. № 1. CD001183.
22. Milgrom H. et al. // Pediatrics. V. 104. № 3. P. e38.
23. Kelly K. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 4. CD002731.
24. Anderson S.D. // Treat. Respir. Med. 2004. V. 3. № 6. P. 365.
25. Spooner C.H. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 4. CD002307.
26. Tasche M.J. et al. // Thorax. 2000. V. 55. № 11. P. 913.
27. Van der Wouden J.C. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 3. CD002173.
28. Stevens M.T. et al. // Pharm. Stat. 2007. V. 6. № 2. P. 123.
29. Kaditis A.G. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. № 5. P. 407.
30. Kaditis A.G. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2003. V. 35. № 4. P. 241.
31. Murray C.S. et al. [IFWIN study team] // Lancet. 2006. V. 368. № 9537. P. 754.
32. Strunk R.C. et al. // J. Pediatr. 2009. Jan. 22 [Epub ahead of print].



Продолжается подписка на научно-практический журнал "Атмосфера. Пульмонология и аллергология"

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81 166.