

Семейная форма аспириновой астмы

А.Е. Богорад

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Ключевые слова: бронхиальная астма, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты.

Термин «аспириновая астма» используется для обозначения клинической ситуации, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного является ацетилсалициловая кислота [1, 2]. Это обозначение в значительной мере условно, так как наряду с аспирином в роли провокаторов обострений бронхиальной астмы у таких больных могут выступать и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [13]. Частота заболевания в популяции составляет 0,3–0,9 % [12], тогда как среди больных астмой, удельный вес аспириновой астмы колеблется в широких пределах – 2–23 % и отмечается у 2–10 % больных со среднетяжёлой и 20 % больных с тяжёлой астмой. Хотя некоторыми авторами указывается на относительную редкость этой патологии у детей, педиатры считают, что в детском возрасте она встречается чаще, чем диагностируется [4].

В отечественной литературе аспириновая астма у детей впервые была описана в 1988 году [3].

Основная теория патогенеза заболевания связана со способностью нестероидных противовоспалительных препаратов блокировать циклооксигеназу – фермент, участвующий в метаболизме арахидоновой кислоты, образующейся из липидов клеточных мембран, и перекрывать процесс её превращения с циклооксигеназного пути на липооксигеназный [14]. Результатом изменённого метаболизма арахидоновой кислоты является гиперпродукция лейкотриенов (LT), активных медиаторов, обладающих бронхоконстрикторным (LT C₄, D₄, E₄) и эозинофиломобилизующим действием (LT B₄). Пептидные LT вызывают также гиперсекрецию бронхиальной слизи, повышение сосудистой проницаемости и пролиферацию гладкомышечных клеток бронхов [8]. Перечисленные свойства лейкотриенов объясняют их участие в патогенезе воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме.

Специфическая диагностика аспириновой астмы разработана в 1989 г. группой сотрудников Московского института педиатрии и детской хирургии и НИИ пульмонологии [9] и основана на способности лейкоцитов больных высвобождать лейкотриены при воздействии индометацина (аспирина) *in vitro*. Этот метод нашёл свое применение, в первую очередь, в педиатрической практике, так как позволил избежать использования провокационных проб с аспирином.

Выделяют несколько клинических вариантов аспириновой астмы: различают так называемую «чистую» аспириновую астму, аспириновую триаду и сочетание непереносимости НПВП с atopической бронхиальной астмой. При первом варианте симптомы астмы возникают только после приёма НПВП, развиваются очень быстро и нередко создают угрозу жизни больного [4]. Аспириновая триада (синдром Samter), самый тяжёлый вариант аспириновой

интолерантности, проявляется анафилактикоидной реакцией на НПВП, приступами астматического удушья и образованием носовых полипов [10].

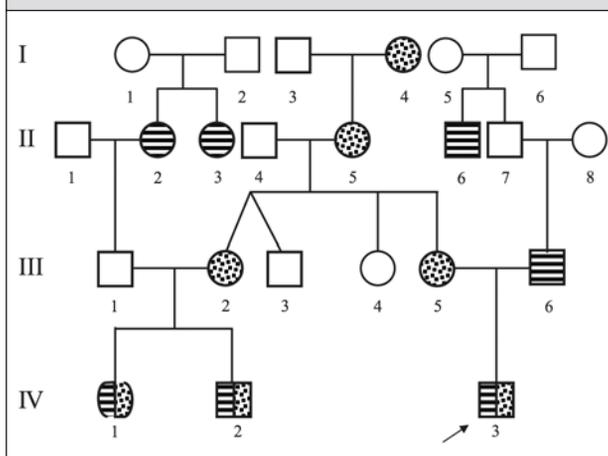
Отдельные компоненты этого состояния могут возникать в различной последовательности, однако во всех случаях течение астмы у этих больных характеризуется особой тяжестью и, как правило, кортикозависимостью. Наиболее частым клиническим вариантом заболевания у детей является сочетание atopической бронхиальной астмы с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, что отражает общность патогенетических механизмов, лежащих в основе этих состояний, и представляет существенный интерес в клиническом плане.

Известно, что интолерантность к НПВП нередко имеет семейный характер. Мы имели возможность в течение длительного времени наблюдать семью, в которой аспириновая непереносимость, сочетающаяся с бронхиальной астмой, прослеживалась в четырёх поколениях (рис. 1). Астмой страдали прабабушка, бабушка, обе дочери и трое их детей, и во всех случаях приём нестероидных противовоспалительных препаратов провоцировал приступы удушья различной степени тяжести, вплоть до крайне тяжёлых. Все наблюдавшиеся нами дети этой семьи страдали тяжёлой формой бронхиальной астмы, что характерно для больных с аспириновой астмой.

Представляем кратко историю болезни каждого из больных детей.

Сергей Ч. 15 лет, наблюдается в нашей клинике с 8-летнего возраста с диагнозом: Бронхиальная астма, тяжёлая; непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов. Впервые заболел в 6 месяцев, когда после прививки АКДС развился отёк Квинке. Бронхиальной астмой болен с 2 лет. С этого возраста мальчика практически постоянно беспокоил приступообразный сухой кашель, затруднённое «свистящее» дыхание, чаще в ночные и утренние часы. В 3 года впервые отмечена непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, которая выражалась в развитии приступов удушья после их применения. Течение бронхиальной астмы к 6 годам стало более тяжёлым, приступы отмечались до нескольких раз в неделю, в связи с тяжестью состояния ребёнка неоднократно госпитализировался. Впервые поступил под наше наблюдение в возрасте

Рис. 1. Фрагмент родословной семьи Ч.



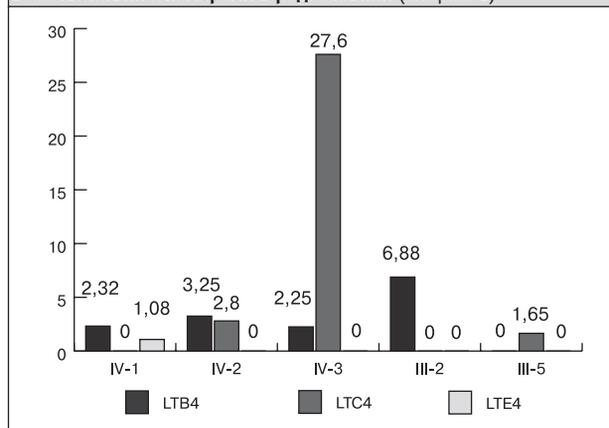
Примечание. II – 2, 3, 6, IV – 1, 2, 3 – atopическая бронхиальная астма, I – 4, II – 5, III – 2, 5, IV – 1, 2, 3 – непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов + бронхиальная астма, III – 6 – нейродермит

8 лет. При поступлении в клинику отмечены жалобы на приступы удушья, заложенность носа, периодические высыпания на коже, повторные отёки Квинке, частые проявления конъюнктивита. Во время очередного приступа бронхиальной астмы в возрасте 13 лет, бригадой скорой помощи с целью купирования удушья был внутривенно введён баралгин, в состав которого, как известно, входит нестероидный противовоспалительный препарат анальгин. На фоне инъекции у мальчика развился тяжёлый асфиктический приступ, была констатирована клиническая смерть. В реанимационном отделении детской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, больной с большими усилиями был выведен из критического состояния. Аналогичный жизнеугрожающий эпизод был отмечен, когда в связи с переломом лучевой кости ребёнку проводилось обезбоживание анальгином. Получал постоянную базисную терапию кромоном, затем – ингаляционными кортикостероидами наряду с категорическим исключением употребления всех препаратов и пищевых продуктов, с антициклооксигеназной активностью.

У сестры мальчика, 17-летней Олеси Ч, типичные приступы удушья появились с 3 лет, после того как девочке была выполнена операция агенотомии. Для купирования приступов затруднённого дыхания использовались симптоматические средства, в т. ч. теофедрин, в состав которого, как известно, входит нестероидный противовоспалительный препарат амидопирин. В качестве жаропонижающих средств нередко также применялись нестероидные противовоспалительные препараты. Использование вышеперечисленных медикаментов объективно утяжеляло состояние ребёнка. Необходимо отметить, что тяжёлому течению бронхиальной астмы у девочки сопутствовало постоянное затруднение носового дыхания. Проведённое в клинике обследование позволило установить наличие у ребёнка, наряду с бронхиальной астмой, хронического риносинусита (В.А. Белов), при этом в области верхнечелюстных пазух отмечалось негетерогенное затемнение с обеих сторон. Учитывая наличие типичных приступов удушья, непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов и риносинусопатии, в данном случае была диагностирована аспириновая триада: бронхиальная астма, тяжёлая; непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, назальный полипоз. Как уже было отмечено, данный вариант заболевания характеризуется тяжёлой бронхиальной астмой, а последовательность появления отдельных компонентов триады может быть любой. По тяжести заболевания в 10-летнем возрасте проводился курс пероральной терапии преднизолоном в суточной дозе 1 мг/кг массы, в дальнейшем – постоянная базисная терапия ингаляционными кортикостероидами.

Под нашим наблюдением находится ещё один ребёнок из этой семьи, Кирилл М., 12 лет. По линии матери мальчик является двоюродным братом представленных выше детей; наследственность у этого ребёнка отягощена и по отцовской линии: у отца мальчика нейродермит, двоюродный дедушка страдает бронхиальной астмой. С 1-го месяца жизни у мальчика отмечались проявления атопического дерматита, а в 3 года появились типичные приступы бронхиальной астмы. Состояние ребёнка резко ухудшалось ранней весной, когда возникали проявления поллиноза в виде тяжёлого риноконъюнктивального синдрома, а приступы удушья бес-

Рис. 2. Уровень высвобождения лейкотриенов из лейкоцитов периферической крови под воздействием аспирина *in vitro* у членов семьи Ч. Обследованным больным присвоены номера в соответствии с номерами в родословной (см. рис. 1)



покоили ежедневно. У ребёнка отмечалась непереносимость ряда продуктов и лекарственных средств. Так, при приёме аспирина, анальгина, асфена неоднократно были отмечены тяжёлые анафилактические реакции в виде резкой слабости, тошноты, головокружения и потери сознания. При употреблении в пищу продуктов, в состав которых входят природные салицилаты (яблоки, клубника, малина), отмечались крапивница, отёк Квинке. В нашей клинике мальчик наблюдается с 7-летнего возраста. Проведённое обследование наряду с клиническими и функциональными признаками бронхиальной астмы позволило выявить у ребёнка повышение уровня общих IgE в 2 раза (400 МЕ/мл при норме 200), наличие специфических IgE к бытовому, грибковому, пылевому аллергенам. Таким образом, в данном случае имело место сочетание тяжёлой атопической бронхиальной астмы и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов.

Проведённое в клинике обследование матерей этих детей также подтвердило наличие у них бронхиальной астмы. Приступы затруднённого дыхания провоцировались, как правило, употреблением медикаментов или пищевых продуктов, содержащих салицилаты, и сопровождалось головной болью, слезотечением, появлением кожных высыпаний по типу крапивницы. Аналогичные проявления заболевания отмечались у их матери и бабушки. При иммунологическом обследовании женщин выявлялись специфические IgE к домашней пыли, плесневым грибам, пищевым аллергенам.

Наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов у больных детей и их матерей было подтверждено при исследовании высвобождения лейкотриенов C₄, V₄, E₄ из лейкоцитов периферической крови при воздействии на них аспирина (*in vitro* (Н.Н. Погосий)). Представленные данные демонстрируют, что у всех больных был отмечен выброс различных лейкотриенов в ответ на стимуляцию лейкоцитов (рис. 2).

Полученные результаты явились основанием для включения в комплекс лечения наблюдавшихся нами детей, наряду с базисной терапией ингаляционными кортикостероидами, специфических антагонистов лейкотриеновых рецепторов – зафирлукаста (аколата) и монтелукаста (сингуляра). Использование этих препаратов в комплексной терапии заболевания в течение месяца позволило отметить отсутствие приступов удушья и улучшение функциональных показателей дыхания у всех больных.

Особенность данного наблюдения состояла в том, что в одной семье были ярко представлены различные клинические варианты аспириновой астмы, в том числе, сочетание непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов с атопической бронхиальной астмой, а также наиболее тяжёлый вариант – аспириновая триада, причём, как уже было сказано, заболевание удавалось проследить в 4 поколениях семьи.

Высокая частота сочетания аспириновой астмы с атопическим статусом, обуславливается общностью эффекторных механизмов воспаления, составляющего патогенетическую основу заболевания, таких как эозинофилы, альвеолярные макрофаги, тучные клетки, цитокины и лейкотриены.

Таким образом, в данном наблюдении ярко представлены различные клинические варианты одной нозологической формы – аспириновой астмы.

Как уже было отмечено, бронхиальная астма в сочетании с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств, как правило, имеет тяжёлое течение, и наблюдение за детьми этой семьи подтверждает это положение. К сожалению, нередки и летальные исходы при этом заболевании [11]. Причина этого – приём средств группы ненаркотических анальгетиков, когда больной не знает об опасности применения препаратов этой группы. Поэтому наиболее важная профилактическая мера – исключение применения нестероидных противовоспалительных средств у больных с аспириновой астмой. Кроме того, необходимо избегать употребления ряда продуктов с высоким содержанием салицилатов [1, 2].

Как показывают наблюдения клиники, тяжесть заболевания диктует необходимость длительного, в течение нескольких лет, использования ингаляционных кортикостероидных препаратов. Кортикостероиды являются в настоящее время наиболее эффективными средствами, воздействующими на воспаление дыхательных путей при астме. Одна из основных точек приложения кортикостероидов – подавление высвобождения лейкотриенов посредством синтеза липокортина, специфического белка, блокирующего активность фосфолипазы А2 и препятствующего, таким образом, высвобождению арахидоновой кислоты – источника синтеза лейкотриенов.

В течение нескольких последних лет широкое распространение получили антилейкотриеновые препараты. Одни из них блокируют рецепторы лейкотриенов, другие ингибируют фермент липоксигеназу и снижают синтез лейкотриенов [12, 13]. Зафирлукаст (аколат) и монтелукаст (сингуляр) – мощные, высокоселективные антагонисты пептидных лейкотриенов С4, Д4 Е4. Их действие обуславливается прочной блокадой лейкотриеновых рецепторов. Эти препараты ослабляют ранние и поздние фазы аллергического воспаления: они эффективно предотвращают вызываемые лейкотриенами повы-

шение проницаемости сосудов, приток эозинофилов в лёгкие, снижают гиперреактивность бронхов и, тем самым, способствуют прекращению приступов бронхиальной астмы. Таким образом, использование антилейкотриеновых препаратов при бронхиальной астме является патогенетически оправданным, а совместное их применение с ингаляционными кортикостероидами часто позволяет снизить дозы последних. Вместе с тем, как показывает клинический опыт, монотерапия антилейкотриеновыми препаратами при тяжёлых формах астмы, в том числе при аспириновой астме, является недостаточной. Необходимо сочетание этих двух групп препаратов для успешного лечения этой формы бронхиальной астмы.

Следует обратить внимание и на то, что применяемый у взрослых больных метод лечения аспириновой астмы путём десенситизации малыми дозами аспирина, у детей неприемлем, в связи с опасностью развития грозных осложнений.

Таким образом, аспириновая астма является своеобразной формой бронхиальной астмы у детей, о которой необходимо знать практическому педиатру.

Литература

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар, 1997.
2. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Решетова Н.В., Малашенкова И.К., Захаржевская Т.В., Комов В.В. Аспириновая астма: вопросы диагностики и лечения. Пособие для врачей-пульмонологов и аллергологов. М.: 1997; 16.
3. Sturtevant J. NSAID-induced bronchospasm--a common and serious problem. A report from MEDSAFE, the New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority // N Z Dent J. 1999 Sep; 95: 421-84.7.
4. Settignano G.A. Aspirin sensitivity and allergy // Biomed Pharmacother. 1988; 42: 493-498.
5. Каганов С.Ю., Нестеренко В.Н., Погосий Н.Н. Аспириновая астма. В кн. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина 1999; 228-236.
6. Каганов С.Ю., Круглый Б.И. и др. Аспириновая астма у детей // Педиатрия 1988; 10: 56-60.
7. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma // Eur Respir J. 1990; 3: 588-593.
8. Kohno S. Role of peptide-leukotrienes in bronchial asthma // Nippon Yakurigaku Zasshi. 1998; Apr; 111: 4: 223-231.
9. Круглый Б.И., Сулаквелидзе И.В., Святкина О.Б. и др. Способ диагностики аспириновой бронхиальной астмы: Авт. свид. N 1483379, 1989.
10. Kalyoncu A.F., Karakaya G., Sahin A.A., Baris Y.I. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance // Allergy. 1999; 54: 428-435.
11. Matsuse H., Shimoda T., Matsuo N., Fukushima C. et al. Aspirin-induced asthma as a risk factor for asthma mortality // J Asthma. 1997; 34: 5: 413-7.
12. Tavakkoli A., Rees P.J. Drug treatment of asthma in the 1990s: achievements and new strategies. // Drugs. 1999; 57: 1: 1-8.
13. Delillier P., Bacard N., Advenier C. Leukotriens, leukotrien receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part II // Pharmacol Res. 1999; 40: 1: 15-29.
14. Dias M.A., Biedlingmaier J.F. Ketorolac-induced status asthmaticus after endoscopic sinus surgery in a patient with Samter's triad. Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Dec; 117: 6: S176-178.
15. Schul J.F., Pereyrc J.G. Oral acetylsalicylic acid (aspirin) in children // Clin allergy. 1979; 9: 83-88.