

И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова

**БРОНХИАЛЬНАЯ
АСТМА
У ДЕТЕЙ**



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

МОСКВА
2015

УДК 616.248-053.2
ББК 54.12
Б20

Балаболкин И.И.

Б20 Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. — 144 с.

ISBN 978-5-9986-0207-8

В книге на основе собственных исследований и данных отечественной и зарубежной литературы представлено современное состояние проблемы бронхиальной астмы у детей с освещением механизма развития, клинических проявлений, диагностики и лечения заболевания.

Для врачей-педиатров, врачей общей практики, аллергологов-иммунологов, пульмонологов.

УДК 616.248-053.2
ББК 54.12

ISBN 978-5-9986-0207-8

© И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, 2015
© Оформление. ООО «Издательство
«Медицинское информационное
агентство», 2015

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Балаболкин Иван Иванович, заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей», президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), врач-педиатр, специализация по аллергологии и иммунологии.

Булгакова Виля Ахтямовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей», член Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Европейского респираторного общества (ERS), Международного общества по клинической биостатистике (ISCB), врач-педиатр, специализация по аллергологии и иммунологии, клинической фармакологии.

Список сокращений

| | |
|------------------|---|
| АД | — артериальное давление |
| АДФ | — аденозиндифосфат |
| АМФ | — аденозинмонофосфат |
| АСИТ | — аллергенспецифическая иммунотерапия |
| ГКС | — глюкокортикостероид |
| ГФА | — гидрофторалкановый пропеллент |
| ИВЛ | — искусственная вентиляция легких |
| ИР | — индекс реактивности |
| МОС | — максимальная объемная скорость выдоха |
| ООЛ | — остаточный объем легких |
| ОФВ ₁ | — объем форсированного выдоха за 1 секунду |
| ПД | — провокационная доза |
| ПОС | — пиковая объемная скорость |
| ПСВ | — пиковая скорость выдоха |
| СОЭ | — скорость оседания эритроцитов |
| ФВД | — функция внешнего дыхания |
| ЦНС | — центральная нервная система |
| CD | — cluster differentiation или cell differentiation antigens — антигены кластеров дифференцировки клеток |
| ЕСР | — eosinophil cationic protein — эозинофильный катионный белок |

Список сокращений

- HLA — human leucocyte antigens — человеческие лейкоцитарные антигены
- Ig — immunoglobulin — иммуноглобулин
- IL — interleukin — интерлейкин
- LT — leukotriene — лейкотриен
- MCP-4 — моноцитарный хемотаксический протеин 4
- MHC — major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости (синоним: HLA)
- NOexh — оксид азота в выдыхаемом воздухе
- PAF — platelet-activating factor — фактор активации тромбоцитов
- PNU — protein nitrogen unit — единица белкового азота
- TGF — transforming growth factor — трансформирующий фактор роста
- TLR — toll-like receptor — толл-подобный рецептор
- TNF — tumor necrosis factor — опухоленекротический фактор
- Treg — регуляторная Т-клетка
- TSLP — thymic stromal lymphopoietin — стромальный лимфопоэтин тимуса

Введение

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождаемое гиперреактивностью бронхов и клинически проявляемое их обструкцией.

Бронхиальная обструкция является следствием взаимодействия генетических и средовых факторов, приводящих к сенсибилизации организма и последующему формированию аллергического воспаления. Обострение бронхиальной астмы обуславливается усилением воспалительного процесса в дыхательных путях и может быть вызвано воздействием аллергенов, вирусной и бактериальной инфекцией, химическими поллютантами, стрессом, физической нагрузкой.

Атопия как врожденная склонность к гиперпродукции общего и специфических IgE на воздействие экзогенных аллергенов является ведущим патогенетическим звеном бронхиальной астмы у детей.

Направленная на достижение и поддержание постоянного контроля болезни терапия имеет определяющее значение при лечении бронхиальной астмы в детском возрасте. Аллергенспецифическая иммунотерапия позволяет

достичь толерантности к причинно-значимым аллергенам и длительной устойчивой ремиссии болезни.

В предлагаемой вниманию читателей монографии представлено современное состояние проблемы бронхиальной астмы в детском возрасте. Авторы надеются, что книга будет полезной врачам-педиатрам и врачам общей практики, аллергологам-иммунологам и пульмонологам в их повседневной деятельности.

ГЛАВА 1

Распространенность бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма принадлежит к числу наиболее распространенных заболеваний у детей. В Российской Федерации распространенность болезни составляет 3–10%. В табл. 1 представлены показатели ее распространенности в различных регионах Российской Федерации, установленные на основе эпидемиологических исследований по программе International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), представляющей собой международное изучение астмы и аллергии у детей на основе стандартизованных опросников, которое рекомендовано и одобрено ВОЗ [1].

В последние два десятилетия в странах Западной Европы отмечено двукратное увеличение заболеваемости бронхиальной астмой как у взрослых, так и у детей. Причиной роста ее распространенности является ухудшение экологической ситуации, широкое использование средств бытовой химии, частое и неконтролируемое применение медикаментов, курение, увеличение аллергической нагрузки на организм детей в жилых помещениях.

Более высокие показатели распространенности бронхиальной астмы у детей отмечаются в регионах с выраженным загрязнением воздушной среды химическими

Таблица 1

Распространенность бронхиальной астмы у детей в Российской Федерации

| Исследователи | Регион | Возраст, годы | Распространенность, % |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------|-----------------------|
| Е.Г. Кондюрина и соавт. (1997) | Новосибирск | 13–14 | 10,5 |
| М.М. Чепурная и соавт. (1999) | Ростов-на-Дону, Ростовская область | 6–7 13–14 | 0,5 2,2 |
| С.Н. Буйнова и соавт. (1999) | Иркутск, Иркутская область | 7–8* | 8,3 |
| | | 7–8** | 6,4 |
| | | 13–14* | 7,0 |
| | | 13–14** | 4,0 |
| М.К. Ермакова и соавт. (1999) | Ижевск, Удмуртия | 6–7* | 6,9 |
| | | 6–7** | 4,3 |
| | | 13–14* | 8,2 |
| | | 13–14** | 9,6 |
| Е.Б. Цагодаева и соавт. (1999) | Улан-Удэ, Бурятия | 7–8 | 6,8 |
| | | 13–14 | 9,5 |
| Д.А. Безрукова и соавт. (2007) | Астрахань, Астраханская область | 7–14 | 3,3 |

Примечание: * — городские жители; ** — сельские жители.

соединениями. В экологически неблагоприятных районах бронхиальная астма выявляется в 1,8 раза чаще, чем у детей в сравнительно благополучных в экологическом отношении регионах [1]. Значительная заболеваемость бронхиальной астмой регистрируется у детей в регионах с влажным климатом.

Распространенность бронхиальной астмы неравномерна в различных регионах земного шара, что в значительной мере связано с различием климатогеографических условий, своеобразием воздействия на организм детей средовых факторов. Низкая распространенность бронхиальной астмы у детей отмечается в районах Крайнего Севера. Суровый климат в этих местах препятствует накоплению в воздушной среде ингаляционных аллергенов, а это снижает риск сенсибилизации детей к экзогенным аллергенам. Высокая концентрация спор плесневых гри-

бов в регионах с влажным климатом способствует сенсибилизации к ним. Риск бронхиальной астмы значителен у детей, проживающих в сырых жилых помещениях, неблагоприятных жилищно-бытовых условиях. Распространенность ее у детей снижается по мере увеличения высоты местности над уровнем моря. Она более низкая в горноклиматических условиях [2].

ГЛАВА 2

Патогенез

2.1. Структура причинно-значимой сенсibilизации

Бронхиальная астма у детей связана с воздействием **аллергенов жилых помещений**. Ведущей причиной ее является сенсibilизация к аллергенам домашней пыли [1, 3, 4]. Антигенные ее свойства обусловлены органическими веществами животного, растительного, микробного и грибкового происхождения.

Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладают клещи домашней пыли, преимущественно *Dermatophagoides* семейства *Pyroglyphidae*. Более всего распространены клещи *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* — до 90% акарофауны жилых помещений.

В жилищных условиях клещи обнаруживаются преимущественно в постелях, коврах, мягкой мебели. Наибольшее их количество содержится в матрацах. Основным источником питания для *Dermatophagoides* являются эпидермальные чешуйки кожи животных и человека, остатки пищи, плесневые и дрожжевые грибы. Имеется прямая связь между количеством клещей в матрацах и частотой

Антигены обитающих в жилищах человека **насекомых** также оказывают алергизирующее действие. Так, антитела против алергенов таракана обнаруживаются у 11–47,8% больных бронхиальной астмой. В Европе одним из наиболее распространенных видов таракана является *Blattella German*, алергенные свойства которого выше, чем у тараканов, обитающих в Америке и странах Востока. Выявлен общий внутривидовой алерген, свойственный обоим видам тараканов.

Причиной бронхиальной астмы может быть **пыльцевая сенсibilизация**. Как единственная причина болезни она выступает редко — 6,1% случаев [6]. Чаще бронхиальная астма возникает до появления поллиноза, присоединяющаяся же пыльцевая сенсibilизация наряду с другими этиологически значимыми алергенами обуславливает обострение астмы в сезон цветения растений. Причиной пыльцевой бронхиальной астмы у детей в климатогеографических условиях средней полосы Европейской части Российской Федерации является сенсibilизация к пыльце деревьев (береза, ольха, орешник, дуб) и злаковых трав (ежа, тимофеевка, овсяница). В южных областях России астма у детей нередко связана с сенсibilизацией к пыльце амброзии, полыни, лебеды.

У ряда детей с астмой прослеживается участие **пищевой алергии** в развитии болезни. Этиологическая значимость пищевых алергенов при алергологическом обследовании подтверждается у 15% больных бронхиальной астмой, но только у 3% пациентов пищевые продукты оказывались единственной причиной приступов затрудненного дыхания [1]. Наиболее часто приступы бронхиальной астмы возникают после употребления в пищу рыбы, цитрусовых, куриных яиц, орехов, шоколада, зеленого горошка, реже — после коровьего молока [7]. Пищевая бронхиальная астма возникает преимущественно у детей раннего возраста.

Лекарственную алергию диагностируют у 8,5% детей, больных бронхиальной астмой; у 6,9% больных обо-

стрение ее связано с приемом таких медикаментов, как пенициллин, полусинтетические пенициллины, антибиотики тетрациклинового ряда, сульфаниламидные препараты, неснецифические противовоспалительные препараты, витамины группы В [8].

Причиной бронхиальной астмы у детей может служить бактериальная сенсibilизация. Факторы риска **бактериальной аллергии** — инфекционные заболевания матери во время беременности, нередкое наличие у нее хронических очагов инфекции, перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, повторного бронхита и пневмонии, а у рожденных детей нередко такие заболевания в последующем, как хронический тонзиллит, аденоидит, синусит, бронхит, пневмония, воспалительные заболевания пищеварительного тракта. При кожном тестировании более чем у 50% больных астмой детей повышена чувствительность к аллергенам стафилококка, стрептококка, кишечной палочки, пневмококка; специфические IgE-антитела к стафилококку и кишечной палочке определяются в сыворотке крови у 42,8% больных [1]. Развитие инфекционно-опосредуемой бронхиальной астмы может обуславливаться сенсibilизацией к различным видам *непатогенных нейссерий*.

Отмечается определенная возрастная последовательность в сенсibilизации к экзогенным аллергенам. У детей первых 2 лет жизни причиной манифестации бронхиальной астмы чаще является сенсibilизация к пищевым продуктам и лекарственным препаратам, в возрастном периоде 2–5 лет — обычно связана с сенсibilизацией к аэроаллергенам жилищ, у более старших детей возрастает значение пылевой и бактериальной сенсibilизации.

2.2. Участие иммунной системы

Бронхиальная астма у детей в большинстве случаев является атолическим заболеванием, связанным с гипер-

продукцией иммуноглобулинов класса Е, обусловленной взаимодействием генетических и средовых факторов с формированием хронического персистирующего воспаления в дыхательных путях. Главную роль в нем играют лимфоциты, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки и базофилы. Основные этапы формирования аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме:

- проникновение аллергена во внутренние среды организма;
- поглощение и переработка аллергена антигенпрезентирующими клетками (макрофаги, дендритные клетки) и последующая передача его CD4⁺-лимфоцитам;
- экспансия аллергенспецифического клона Th2-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины;
- перестройка иммунного ответа с переключением синтеза антител с IgM на IgE;
- сенсibilизация организма с патологически усиленным IgE-ответом на обычный антиген окружающей среды;
- взаимодействие IgE с клетками, несущими на своей поверхности FcεRI (тучные клетки, базофилы), и последующее высвобождение медиаторов, цитокинов и хемокинов;
- развитие ранней и поздней фазы аллергического ответа: бронхоконстрикция, гиперпродукция слизи, расширение и повышение проницаемости мелких сосудов, отек слизистой оболочки и подслизистой основы;
- изменение количественного и качественного состава клеток в слизистой оболочке и подслизистой основе дыхательных путей с преобладанием эозинофилов, нейтрофилов и CD4⁺-лимфоцитов [9, 10, 11];
- аллергическое воспаление.

Активация Th2-лимфоцитов в дыхательных путях является определяющим звеном в патогенезе бронхиальной астмы. Th2-клетки через продуцируемые ими цитокины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) индуцируют в В-лимфоцитах и плазмочитах переключение синтеза IgM на IgE, повышение адгезии эозинофилов, базофилов и Т-клеток к эндотелию сосудов, гиперреактивность гладкомышечных волокон бронхов, гиперплазию слизистой оболочки дыхательных путей, что способствует возникновению и поддержанию аллергического воспаления [9].

У больных атопической бронхиальной астмой детей имеет место дисбаланс Th2/Th1-цитокинового профиля с преобладанием активности Th2-лимфоцитов с генерированием провоспалительных цитокинов. Причиной поляризации Th1-клеток может быть экскреция дендритными клетками большого количества антигенных пептидов с высокой аффинностью к главному комплексу гистосовместимости (МНС) II класса и продукция ими IL-12 [12]. При небольшом объеме или низкой аффинности антигена возникают предпосылки для генерации CD4⁺-клеток [13].

Созреванию дендритных клеток способствует стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP). У больных обнаружена связь между экспрессией TSLP, Th2-цитокинами и тяжестью астмы [14]. При замедленном созревании врожденной иммунной системы, и в частности дендритных клеток, отмечаются полиморфные варианты генов Toll-подобных рецепторов и снижение продукции IL-12. Причиной недостаточного Th1-иммунного ответа может также быть снижение функциональной активности Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, Tr1, Th3), что может быть причиной гиперактивации Th2-лимфоцитов [15].

IL-4 играет существенную роль в развитии иммунного Th2/Th1-дисбаланса, превалирование Th2-иммунного ответа приводит к повышению продукции IgE. Полагают, что после инициации Th2-сдвига в иммунном ответе премированные Т-хелперы начинают продуцировать IL-4

Таблица 2

**Содержание цитокинов в сыворотке крови у детей
в зависимости от периода болезни**

| Показатели, пг/мл | Ремиссия | | Обострение | | P |
|-------------------|----------|----------------|------------|----------------|---------|
| | n | M ± m | n | M ± m | |
| sIL-2R | 57 | 539,96 ± 67,00 | 31 | 489,8 ± 89,65 | > 0,1 |
| IL-4 | 57 | 50,85 ± 6,51 | 31 | 76,44 ± 12,05 | < 0,05 |
| IL-5 | 57 | 72,91 ± 7,97 | 31 | 119,37 ± 15,40 | < 0,001 |
| IL-6 | 58 | 28,66 ± 2,86 | 31 | 37,08 ± 2,23 | < 0,05 |
| IL-8 | 62 | 31,59 ± 3,70 | 28 | 45,54 ± 6,36 | < 0,05 |
| IL-10 | 61 | 7,3 ± 0,88 | 26 | 7,81 ± 1,49 | > 0,1 |
| IFN-γ | 60 | 4,23 ± 0,41 | 30 | 5,62 ± 0,7 | < 0,05 |
| TNF-α | 58 | 26,05 ± 2,68 | 28 | 36,59 ± 4,01 | < 0,05 |

цитокин, что может способствовать активации соседних незрелых CD4⁺-лимфоцитов [15].

При иммунологическом обследовании детей с бронхиальной астмой отмечают изменения различных звеньев иммунного ответа: прежде всего цитокинового статуса — изменяется соотношение Th1/Th2-системы с превалированием Th2-ответа (табл. 2) [16].

Снижается уровень растворимого IL-2R, IFN-γ, IL-10, повышается уровень IL-4, IL-5, IL-8, TNF-α при обострении бронхиальной астмы. В период обострения бронхиальной астмы повышается содержание провоспалительных цитокинов и снижается уровень противовоспалительных цитокинов. При анализе содержания факторов миграции лейкоцитов наблюдается повышение уровней E-селектина и ICAM-1 по сравнению с показателями у детей контрольной группы (p < 0,05), уровень хемокина RANTES также имеет тенденцию к повышению (рис. 1) [16].

По данным этих исследований, при бронхиальной астме у детей поступление лейкоцитов в очаг воспаления определяется механизмом хемотаксиса и межклеточным взаимодействием. Указанные изменения более выражены



Рис. 1. Содержание факторов миграции лейкоцитов в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой в зависимости от периода болезни (Е-селектин и ICAM-1 – нг/мл, RANTES – пг/мл)

у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы, в период ее обострения, при наличии указаний в анамнезе на частые острые респираторные вирусные инфекции.

Повышенное содержание Е-селектина, ICAM-1 и RANTES отражает их участие в процессе клеточной миграции через сосудистую стенку бронхов и может служить маркером аллергического воспаления.

При оценке показателей гуморального иммунитета отмечается повышение уровня IgE, особенно в период обострения болезни и содержания IgG у детей со среднетяжелой и тяжелой астмой [1]. Следует отметить, что у детей с тяжелым течением астмы уровень общего IgE в 1,9 раза выше, чем у больных со среднетяжелым течением болезни, что отражает наличие более высокого индекса атопии у больных с тяжелой астмой.

При иммунологическом обследовании детей с атонической бронхиальной астмой обнаруживаются значительные изменения клеточного и гуморального иммунитета.

В период ремиссии астмы выявляются признаки активации Th2-лимфоцитов в виде повышения продукции маркеров CD22, CD24, CD72, HLA-DR, отражающих численность В-лимфоцитов, а также маркеров CD38, тяжелых μ -цепей IgM, поверхностных цепей IgG, отражающих их активацию.

В период клинической ремиссии астмы количество CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови имеет тенденцию к уменьшению; при этом количество CD8-лимфоцитов не отличается от нормальных показателей, а соотношение CD4 и CD8 снижено. Некоторое уменьшение количества CD4⁺-клеток вызвано повышенной миграцией их в слизистую оболочку дыхательных путей как в очаг воспаления. Снижение иммунорегуляторного индекса может быть и следствием компенсаторной активации Th1-клеток, что подтверждает и увеличение количества активированных Т-лимфоцитов, продуцирующих такие маркеры активации, как CD25, CD45RA, HLA-DR, а также значительно повышенное содержание лимфоидных клеток с естественной киллерной активностью — CD16, CD11b.

Повышение продукции маркера активации CD25, представляющего собой рецептор для IL-2, отражает повышение функциональной активности CD4⁺-лимфоцитов, в частности Th1-клеток, в межприступном периоде астмы, о чем свидетельствует увеличение продукции IL-2 [1].

У детей с atopической бронхиальной астмой в период клинической ремиссии установленная степень активации иммунокомпетентных клеток (продукция маркеров CD25, CD38, CD45RA и HLA-DR) оказывается недостаточной для инициирования апоптоза, готовности к которому, по нашим наблюдениям, отмечена лишь у трети клеток, секретирующих маркер CD95-Fas-антиген. Апоптоз является физиологической формой клеточной смерти и играет ключевую роль в разрешении воспаления. Ингибирование апоптоза способствует хронизации воспалительного процесса [17].

2.3. Значение генетических факторов

Бронхиальная астма относится к заболеваниям с полигенным наследованием, в развитии ее существенное значение имеет семейное предрасположение к аллергии.

Наследственное предрасположение к аллергическим реакциям и болезням встречается среди родственников детей, больных бронхиальной астмой, в 72% случаев. Риск бронхиальной астмы особенно высок у детей, родственники которых страдали аллергией. У детей, страдающих бронхиальной астмой, среди родственников I степени родства распространенность астмы составляет 13%, тогда как у родственников контрольной группы (дети не страдали бронхиальной астмой) — только 4% [18]. У родителей детей, страдающих астмой, она была у 15% отцов и 40% матерей [19].

При обследовании 344 семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой, установлено, что риск при ее отсутствии у родителей составляет 6,5%, но если один из родителей болен бронхиальной астмой — 19,7%, а если оба — 63,6% [20]. При близнецовом методе обследования подтверждена значимость генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей, проживающих в Австралии [21].

Гены, способствующие развитию болезни, могут быть идентифицированы либо по позиционному клонированию, либо путем определения генов-кандидатов. Позиционное клонирование основано на обнаружении связи болезни и генетических маркеров известной хромосомной локализации. Роль генов-кандидатов в формировании аллергической патологии может оцениваться наличием полиморфизмов и их ассоциации с болезнью. Успешная идентификация генов предрасположения к атонии и бронхиальной астме доказана на основе позиционного клонирования и определения генов-кандидатов [22, 23]. Установлено, что аллель 46G гена $ADR\beta_2$ ассоциирован с атопической бронхиальной астмой. Полиморфизм $ADR\beta_2$ может влиять на реакцию дыхательных путей в ответ на ингалируемый регулярно с целью лечения β_2 -агонист. Определенный полиморфизм β_2 -адренорецепторов чаще обнаруживается у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы [24, 25]. Генетически предопределена выраженность терапев-

тического ответа на β_2 -агонисты и глюкокортикостероиды при бронхиальной астме.

При аспириновой бронхиальной астме четырехкратно увеличена встречаемость аллеля *DPB1-0301* по сравнению с контролем [26].

Ген цитокина IL-13 относится к наиболее важным генам предрасположенности к атопии и бронхиальной астме. IL-13 инициирует аллергическое воспаление и его клинические проявления.

Гиперпродукция общего IgE наследуется совместно с гиперреактивностью бронхов. Гены, контролирующие уровень общего IgE в сыворотке крови и бронхиальную гиперреактивность, расположены в хромосоме 5q [27].

В хромосоме 20 идентифицирован локус, который ассоциируется с бронхиальной гиперреактивностью и бронхиальной астмой. В этом локусе идентифицирован ген *ADAM-33* как ассоциированный с бронхиальной астмой. *ADAM-33* участвует в развитии субэпителиального фиброза, гипертрофии гладких мышц, гиперреактивности бронхов и вовлекается в иммунный и хронический воспалительный процессы в связи с избыточным образованием Th2-цитокинов [28].

Гены, кодирующие распознавание антигена, Th2-цитокинов, хемокинов, рецепторов, связанных с иммунным Th2-ответом, провоспалительных медиаторов, принимают участие в развитии бронхиальной астмы. По данным позиционного клонирования, наибольшее значение в предрасположенности к бронхиальной астме имеют локусы 5q31–33, 6p12–21.2, 11q12–13, 12q14–24.1, 13q12–22, 14q11–12, 16p12.1–11.2. Получены доказательства сцепления бронхиальной астмы с локусами 5q31–33, 6p23–31, 11q13, 12q15–24.1, 13q12–22 [29].

Регуляторные T-клетки могут тормозить воспаление дыхательных путей. В патогенез атопических болезней могут вовлекаться рецепторы TLR. Эти рецепторы продуцируются главным образом на макрофагах и дендритных клетках, что может влиять и на функциональное состоя-

ние клеток, секретирующих IL-10 и TGF- β , оказывающих в свою очередь противовоспалительное действие.

Ген, кодирующий синтез туморнекротического фактора- α (TNF- α), оказывающего выраженное провоспалительное действие, расположен в хромосоме 6.

В хромосоме 12q обнаружены гены, кодирующие нитроксидсинтазу (NO-синтаза, NOS) — фермента, участвующего в синтезе оксида азота (NO). Оксид азота является маркером воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой [29].

Установлена ассоциация полиморфизма *C-703T* гена цитокина IL-5 с бронхиальной астмой [30]. IL-5 способствует притоку эозинофилов в поражаемый аллергическим процессом орган, иммунному воспалению с нарушением бронхиальной проходимости [31].

Функциональный полиморфизм в промоторной области гена цитокина IL-4 (регуляторный участок *SNP-590-T*), связанный с более высокой продукцией IgE, ассоциирован с повышением IgE в сыворотке крови, проявлениями астмы, аллергического ринита и атопического дерматита [14, 30].

Отмечено увеличение маркера HLA-DRB15 в популяции детей с астмой [32].

Мутации *TLR2* могут быть причиной снижения его функции и увеличения риска сенсибилизации [33].

Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание. В настоящее время выделен ряд ее фенотипов, формирование которых происходит при взаимодействии генетических и средовых факторов. Различают два основных фенотипа бронхиальной астмы:

- Th2-подобный (эозинофильный) фенотип у 50% больных астмой — от легкой до тяжелой, это некоторые больные с традиционной аллергической астмой с ранним ее началом, а также больные с астмой физического усилия. Он характеризуется высокими эозинофилией и чувствительностью к глюкокортикостероидам. Выявлению Th2-подобного

вызывать бронхоконстрикцию и повреждение эпителия дыхательных путей. GM-CSF и фактор некроза опухоли α (TNF- α) являются хемотаксическими факторами для нейтрофилов и тормозят их апоптоз. Полагают, что нейтрофилы могут принимать участие в патогенезе бронхиальной астмы в ее ранней стадии [35].

Значительную роль в аллергическом воспалении бронхов играют альвеолярные макрофаги. Активация IgE-опосредуемым и неаллергическим механизмами альвеолярных макрофагов приводит к синтезу PAF, тромбоксана и повышению синтеза IL-13. Активированные Т-лимфоциты индуцируют и поддерживают аллергическое воспаление в дыхательных путях за счет выделяемых ими цитокинов — GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Т-лимфоциты влияют на процесс адгезии, миграции и активации эозинофилов.

Участие гладких мышц бронхов в патогенезе бронхиальной астмы определяется не только бронхоспазмом, но и выделением ими различных хемокинов, молекул адгезии.

Функциональную взаимосвязь клеток, участвующих в аллергическом воспалении, обеспечивают цитокины: IL-3 участвует в активации тучных клеток, IL-4 — в синтезе IgE; IL-5 и IL-13 — в активации и пролиферации эозинофилов, IL-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов. На синтез различных медиаторов и миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления в бронхах оказывает влияние TNF- α .

У 84% детей с астмой снижается способность лейкоцитов периферической крови к синтезу IFN- α , а у 50% — уровень сывороточных IFN- γ по сравнению со здоровыми детьми без атопии [35]. В позднюю фазу аллергической реакции происходит миграция эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов и моноцитов в слизистую оболочку бронхов. В этом процессе участвуют хемокины. Эотаксин принадлежит к классу CC-хемокинов, является хемоаттрактантом для эозинофилов, синтезируется в эпителии

бронхов, Т-лимфоцитах, макрофагах. Уровень эотаксина в плазме крови у больных повышен. Моноцитарный хемотаксический протеин 4 (MCP-4) способствует воспалительной инфильтрации в легких. В различных отделах дыхательных путей синтезируется неоднородный спектр хемокинов (MCP, RANTES и др.).

В миграции клеток из кровеносного русла в очаг воспаления участвуют также молекулы адгезии, продуцируемые на лейкоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках.

Существенную роль в развитии воспаления при бронхиальной астме играют супероксид-анион и другие кислородные радикалы, образуемые под воздействием IL-17 полиморфно-ядерными лейкоцитами. Повышение их уровня может способствовать бронхиальной гиперреактивности у детей с астмой.

В патогенезе бронхиальной астмы участвует пейрогенное воспаление. Нейропептиды (субстанция Р и нейрокинин А) локализованы в субэпителиальном слое бронхов в окончаниях С-волокон бронхов, из которых могут высвободиться под воздействием аллергенов, провоспалительных медиаторов. Кинины могут секретироваться и эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами, и дендритными клетками. Субстанция Р и нейрокинин А вызывают бронхоспазм, гиперсекрецию слизи и вазодилатацию. Участие субстанции Р в обострении бронхиальной астмы подтверждается повышением ее уровня в плазме в этот период [35]. Накопление разнообразных медиаторов приводит к персистенции воспаления и гиперреактивности бронхов.

Хроническое аллергическое воспаление может приводить к структурным изменениям стенки бронхов — гипертрофии гладких мышц, субэпителиальному фиброзу, что утяжеляет течение астмы за счет прогрессирования необратимой обструкции и выраженной гиперреактивности бронхов [36].

Утолщение базальной мембраны слизистой оболочки бронхов происходит вследствие текущего

воспалительного процесса и сопутствующего ему повышенного синтеза коллагена III, IV и V типов. Толщина базальной мембраны при тяжелом течении бронхиальной астмы увеличена, в то же время степень субэпителиального фиброза может не совпадать с ее тяжестью [35]. Количество макрофагов и фибробластов в подслизистой основе бронхов увеличено, причем уровень последних коррелирует с тяжестью заболевания [35]. Толщина базальной мембраны может уменьшаться после прекращения воздействия сенсибилизирующего агента и уменьшения аллергического воспаления. Тяжелое течение бронхиальной астмы сопровождается более частым субэпителиальным фиброзом [36]. В бронхах повреждается эпителий с обнажением утолщенной базальной мембраны, инфильтрацией слизистой оболочки лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками и нейтрофилами [37].

Степень бронхиальной гиперреактивности коррелирует с интенсивностью аллергического воспаления. В то же время существует независимая от выраженности аллергического воспаления «базальная» бронхиальная гиперреактивность у детей с астмой. Об этом свидетельствует отсутствие зависимости между степенью бронхиальной гиперреактивности и уровнем NO в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}), количеством положительных кожных проб и уровнем общего IgE в сыворотке крови, содержанием эозинофилов и нейтрофилов в индуцированной мокроте, толщиной базальной мембраны и степенью лимфогистиоцитарной инфильтрации собственной оболочки бронха. Наличие базальной, не связанной с воспалением бронхиальной гиперреактивности и определяет в ряде случаев несоответствие выраженности воспаления и тяжести течения бронхиальной астмы.

Дистальные бронхи дыхательных путей развивают повышенный контрактильный ответ по сравнению с бронхами большего диаметра как на неспецифические, так и на аллергенспецифические стимулы.

Важная роль эозинофилов в аллергическом воспалении подтверждается наличием дегранулированных их форм под базальной мембраной и среди эпителиальных клеток. Отмечена корреляция между количеством дегранулированных эозинофилов и повреждением эпителиального слоя [35]. Количество Т-лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов существенно не отличается у больных с атонической и неатопической астмой, но количество тучных клеток (в особенности дегранулированных) выше у больных с атонической астмой, что подтверждает значимость тучных клеток в патогенезе воспаления при ней. Признаком воспаления бронхов является повреждение эпителия, коррелирующее со степенью бронхиальной гиперреактивности. Следствием альтерации мерцательного эпителия является изменение химических и реологических свойств бронхиального секрета, нарушение мукоцилиарного клиренса.

Важная роль в патогенезе бронхиальной астмы принадлежит респираторным вирусным инфекциям. Указанные инфекции ухудшают мукоцилиарный клиренс, нарушают нейрогенную регуляцию тонуса гладкой мускулатуры бронхов, повреждают эпителий дыхательных путей, повышают сосудистую проницаемость и продукцию IgE и индуцируют гиперреактивность бронхов. Перенесенный в раннем возрасте бронхиолит является фактором высокого риска бронхиальной астмы. Обострение астмы вызывают вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирус, риновирусы, аденовирус и микстную вирусную инфекцию [38]. Риновирусная инфекция повышает продукцию IL-8, G-CSF, вызывает нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки бронхов с последующим обострением астмы. Наслоение острой респираторной вирусной инфекции приводит к IL-4-опосредуемому переключению CD8⁺ Т-клеток на синтез IL-5, недостаточной выработке IFN-γ и замедлению элиминации вирусов. Снижая активность нейтральной эндопептидазы, вирусная инфекция потенцирует действие субстанции Р. Возможно образо-

вание специфических IgE к антигенам вирусов и их участие в аллергических реакциях. Доказана возможность IgE-опосредованной дегрануляции тучных клеток после контакта с вирусным антигеном (риновирусом, вирусом парагриппа, РС-вирусом). Респираторные инфекции обладают способностью тормозить апоптоз лимфоцитов и эозинофилов и тем самым способствовать обострению астмы за счет усиления аллергического воспаления.

Инфекция, вызываемая *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, может быть причиной обострений бронхиальной астмы. Атипичные патогены способны вызывать образование специфических к ним IgE и индуцировать специфическую бронхиальную гиперреактивность [39].

Отягчать течение астмы может и грибковая инфекция.

Для оценки выраженности аллергического воспаления могут быть использованы маркеры воспаления, среди них чаще всего применяется тест на гиперреактивность бронхов (постановка теста с метахолином, гистамином) [40]. В патогенезе бронхиальной гиперреактивности имеют значение повреждение эпителия, повышение сосудистой проницаемости, отек стенки бронхов, продукция медиаторов эффекторными клетками и нарушение функции вегетативной нервной системы и холинергической-неадренергической системы. Десквамация и повреждение бронхиального эпителия способствуют прогрессированию бронхиальной гиперреактивности вследствие высвобождения различных провоспалительных медиаторов и «обнажения» субэпителиальных чувствительных рецепторов с последующей активацией нервно-рефлекторных механизмов. Участие пеодренергической-нехолинергической системы в бронхоконстрикции осуществляется через высвобождение нейропептидов — субстанции P и нейрокинина A из сенсорных нервных окончаний C-волокон, а также стимуляции этих окончаний различными медиаторами и аксон-рефлекса.

Существует прямая зависимость степени бронхиальной гиперреактивности от инфильтрации бронхов эозинофилами и нейтрофилами и уровня эозинофильного катионного белка (ЕСР) в сыворотке крови. Удобным неинвазивным тестом для определения активности воспалительного процесса в бронхах может быть определение клеточного состава и уровня различных провоспалительных медиаторов в индуцированной мокроте. Количество цистеиниловых лейкотриенов, ЕСР и эозинофилов в индуцированной мокроте больных бронхиальной астмой достоверно выше таковых у здоровых лиц. По количеству эозинофилов в индуцированной мокроте возможно оценить активность аллергического воспаления бронхов, а по количеству базофилов в мокроте — степень бронхиальной гиперреактивности на метахолин [40].

Возможно применение мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}) для суждения о выраженности аллергического воспаления дыхательных путей [35, 41]. Оксид азота образуется из L-аргинина под действием различных NO-синтаз (nNOS нейрональной, eNOS эндотелиальной — конституциональных и iNOS — индуцибельной, выделенной из активированных макрофагов) эндотелиальными клетками и эпителием верхних дыхательных путей. Уровень в выдыхаемом воздухе отражает концентрацию оксида азота, образуемого клетками воздухоносных путей и альвеол. Уровень NO_{exh} у больных интермиттирующей астмой может и не отличаться от такового у здоровых лиц, но при персистирующей астме он повышен [42]. Существует прямая связь между уровнем NO_{exh} и степенью аллергического воспаления. О возможной взаимосвязи NO с атопией может свидетельствовать тот факт, что его уровень при атопической бронхиальной астме выше, чем при неатопической, а выраженность кожных проб (по размеру папулы) может коррелировать с уровнем NO_{exh} [43]. Под воздействием аллергена усиливается не только воспаление дыхательных путей, реализуемое эозинофилами и лимфоцитами, но и активность

индуцибельной NO-синтазы, и снижается активность конституциональных NO-синтаз эпителиальных клеток бронхов, что в итоге приводит к увеличению его синтеза. В период обострения бронхиальной астмы уровень NOexh достоверно повышается по сравнению с периодом ремиссии и коррелирует с количеством эозинофилов в мокроте. Уровень NOexh тем более высок, чем меньше времени прошло от последнего обострения астмы. Противовоспалительная терапия и лечение монтелукастом натрия снижают уровень NOexh у детей с астмой [44].

В развитии неатонической астмы большую роль играет первичная бронхиальная гиперреактивность [45].

ГЛАВА 3

Классификация

У детей преобладает атопическая бронхиальная астма с IgE-опосредуемой патогенетической основой [1]. Сравнительно редко диагностируется неатопическая бронхиальная астма, ее развитие может быть обусловлено острыми респираторными вирусными инфекциями, рецидивирующей и хронической легочной инфекцией, непереносимостью неспецифических противовоспалительных средств, воздействием поллютантов, физическим перенапряжением, нарушением нейроэндокринной регуляции. Эта классификация учитывает роль атопии и инфекции в развитии астмы.

Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов в 2002 г. предложила классификацию бронхиальной астмы, согласно которой выделяется аллергическая форма (IgE-опосредуемая и не IgE-опосредуемая) и неаллергическая форма.

В Российской Федерации педиатрами, аллергологами и пульмонологами используется классификация, основанная на определении степени тяжести болезни и рекомендуемая для научных целей, клинических исследований и в некоторой степени для оценки выбора методов лечения (табл. 3).

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести до начала терапии

| |
|--|
| <i>Ступень 1. Легкая интермиттирующая бронхиальная астма</i> |
| Симптомы реже 1 раза в неделю |
| Короткие обострения |
| Ночью симптомы не чаще 2 раз в месяц |
| ОФВ ₁ или ПСВ > 80% должного |
| Разброс показателей ПСВ или ОФВ ₁ < 20% |
| <i>Ступень 2. Легкая персистирующая бронхиальная астма</i> |
| Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже одного раза в день |
| Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон |
| Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц |
| ОФВ ₁ или ПСВ > 80% должного |
| Разброс показателей ПСВ или ОФВ ₁ 20–30% |
| <i>Ступень 3. Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести</i> |
| Ежедневные симптомы |
| Обострения могут ограничивать физическую активность и нарушать сон |
| Ночные симптомы чаще одного раза в неделю |
| Ежедневное использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия |
| ОФВ ₁ или ПСВ 60–80% должного |
| Разброс показателей ПСВ или ОФВ ₁ > 30% |
| <i>Ступень 4. Тяжелая персистирующая бронхиальная астма</i> |
| Ежедневные симптомы |
| Частые обострения |
| Частые ночные симптомы |
| Ограничение физической активности |
| ОФВ ₁ или ПСВ < 60% должного |
| Разброс показателей ПСВ или ОФВ ₁ > 30% |

Классификация бронхиальной астмы по тяжести течения базируется на оценке частоты дневных и ночных симптомов, потребности в β_2 -агонистах для купирования приступов, выраженности нарушений сна и физической

Таблица 4

Классификация бронхиальной астмы по тяжести течения с учетом объема поддерживающей терапии и ответа на лечение

| Симптомы и ФВД на фоне терапии соответствуют | Объем поддерживающей терапии соответствует | | |
|---|---|--|---|
| | ступень 1 – интермиттирующая бронхиальная астма | ступень 2 – легкая персистирующая бронхиальная астма | ступень 3 – персистирующая средней тяжести бронхиальная астма |
| Ступень 1: легкое интермиттирующее течение | Интермиттирующая | Легкая персистирующая | Персистирующая средней тяжести |
| Ступень 2: легкое персистирующее течение | Легкая персистирующая | Персистирующая средней тяжести | Тяжелая персистирующая |
| Ступень 3: персистирующее течение средней тяжести | Персистирующая средней тяжести | Тяжелая персистирующая | Тяжелая персистирующая |
| Ступень 4: тяжелое персистирующее течение | Тяжелая персистирующая | Тяжелая персистирующая | Тяжелая персистирующая |

активности, показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Следует учитывать, что для отнесения болезни к более тяжелой степени тяжести достаточно наличия хотя бы одного из характерных для нее признаков, а также и то обстоятельство, что при любом течении астмы, даже интермиттирующем, возможны тяжелые обострения. В случаях, когда больной уже получает лечение, при определении тяжести течения бронхиальной астмы нужно учитывать объем ежедневной терапии и ответ на нее (табл. 4).

В последние годы экспертами в области бронхиальной астмы Global Initiative for Asthma (GINA), International consensus on pediatric asthma (ICON) предложено оценивать контроль течения бронхиальной астмы. Контроль — это устранение проявлений болезни на фоне текущей базисной противовоспалительной терапии. Этот показа-

ГЛАВА 4

Клиника и течение

4.1. Клинические особенности бронхиальной астмы у детей

Начало бронхиальной астмы у детей приходится в большинстве случаев на возраст до 8 лет, при этом ее первые симптомы обычно возникают в возрасте до 3 лет. Болеют чаще мальчики, чем девочки.

В клиническом плане бронхиальная астма у детей — это повторные обострения, связанные с повышением активности воспаления дыхательных путей, реактивности бронхов и нарушением их проходимости. Обострение астмы наиболее часто обусловлено воздействием причинно-значимых аллергенов, наложением острых респираторных вирусных инфекций, эмоциональным и физическим напряжением, химическими поллютантами, метеочувствительностью (изменения температуры воздуха, атмосферного давления, повышение влажности воздуха, возникновение сильного ветра), стрессовыми ситуациями.

Нередко родители больных детей и сами дети отмечают предвестники начинающегося обострения астмы при контакте с причинно-значимым фактором. В случаях атопической астмы они проявляются аллергическим рини-

гом: зудом в носу, чиханьем, затруднением носового дыхания, водянистыми или слизистыми выделениями из носа, ощущением першения и зуда в глотке.

При возникновении приступа бронхиальной астмы, связанного с употреблением в пищу причинно-значимого продукта, возможны зудящие высыпания на коже, нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

В случаях пыльцевой астмы приступу обычно предшествуют проявления аллергических ринита и конъюнктивита.

Обострение астмы в своей основе имеет повышение активности воспаления дыхательных путей и связанное с ним усиление обструкции бронхов, при этом степень тяжести обострения астмы может варьировать от легкой до тяжелой и очень тяжелой (астматическое состояние). Оценивают степень тяжести обострения астмы на основании клинических проявлений болезни и данных проведенного обследования (табл. 6).

Наличие у больных бронхиальной астмой детей снижения показателей ПСВ при отсутствии симптомов астмы рассматривается как фактор высокого риска ее возможного обострения. При тяжелом обострении тяжелый приступ астмы резистентен к обычной терапии. Астматический статус — это тяжелое обострение астмы с проявлениями дыхательной недостаточности. К астматическому статусу близки такие понятия, как «жизнеугрожающая астма» и «жизнеугрожающее обострение бронхиальной астмы».

К факторам риска тяжелых обострений астмы относят высокий уровень сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам, повторную госпитализацию больных и вызовы скорой помощи, наличие других аллергических заболеваний, воздействие химических поллютантов, курение, проживание в неблагоприятных жилищных условиях, неадекватное состоянию больного лечение.

В периоде клинической ремиссии астмы физикальные признаки бронхоспазма отсутствуют, однако функциональные параметры легких могут не достигать значе-

Таблица 6

Оценка степени тяжести обострения бронхиальной астмы

| Симптомы | Степень тяжести обострения | | | жизнеугрожающее (астматическое состояние) |
|--|----------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | легкое | среднетяжелое | тяжелое | |
| Свистящее дыхание | Переменное | От умеренного до громкого | Громкое как при вдохе, так и при выдохе | Часто ослабленное |
| Удушье | При ходьбе | В состоянии покоя | В состоянии покоя/при сидении прямо | |
| Оценка способности говорить | Предложения | Отдельные фразы | Отдельные слова | Не в силах говорить |
| Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания | Не участвует | Часто | Заметное | Парадоксальное |
| Сознание | Без изменений | Без изменений | Возбуждение/спутанность | |
| Частота дыхания | Немного повышена | Повышена | Высокая | Не определяется |
| Пульс (ударов в минуту) | < 100 | < 140 (в зависимости от возраста) | > 140 | Брадикардия |
| ПСВ (% прогнозируемого или лучшего личного показателя) | > 60-70 | 40-70 | < 40 | < 25 |
| Насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови, SaO ₂ (%) | > 94-95 | 90-95 | < 90 | < 90 |
| Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, PaCO ₂ (мм рт. ст.) | < 42 | < 42 | ≥ 42 | ≥ 42 |

ний нормы. На течение астмы влияет характер и уровень сенсибилизации к аллергенам. Воздействие аллергенов клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* вызывает приступы астмы во время пребывания ребенка дома, в ночное время суток. В то же время состояние ребенка может улучшиться при выезде за город или в другую квартиру. Уборка помещений с помощью пылесосов, воздухоочистителей, устранение из дома старой мебели, старых книг и вещей нередко также положительно влияют на самочувствие больных. У детей с клещевой бронхиальной астмой часто имеет место аллергический ринит.

Более тяжелое течение астмы отмечается у детей с сенсибилизацией к плесневым грибам рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*. Аллергены их спор обнаруживаются в жилых помещениях с повышенной влажностью. Сенсибилизация к грибам *Cladosporium*, *Alternaria* способствует приступам удушья в сырую погоду, когда возрастает концентрация в воздухе спор плесневых грибов. У многих детей сенсибилизация к плесневым грибам сочетается с гиперчувствительностью к аллергенам клещей домашней пыли, что усугубляет тяжесть заболевания. Ухудшение состояния этих детей может возникать при употреблении в пищу дрожжевого теста, сыра, кефира, сметаны.

Пыльцевая бронхиальная астма обостряется в период цветения деревьев и трав. Частота приступов астмы, обусловленной сенсибилизацией к пыльце растений, зависит от погодных условий. Так, в дождливые дни больные чувствуют себя лучше, а в сухие и жаркие дни приступы удушья учащаются, что связано с изменением концентрации пыльцевых зерен в воздушной среде. В то же время у больных пыльцевой астмой иногда отмечаются приступы затрудненного дыхания при употреблении в пищу продуктов, содержащих пыльцу или ее компоненты (мед, прополис и др.).

Пыльцевая бронхиальная астма у детей в большинстве случаев имеет легкое и среднетяжелое течение, чаще

протекает на фоне выраженных проявлений аллергического ринита и аллергического конъюнктивита. Сравнительно редко у детей с высоким уровнем сенсибилизации к пыльцевым аллергенам отмечаются тяжелые приступы астмы.

Аспириновая бронхиальная астма сравнительно редка у детей. Ее клинические проявления — триада симптомов в виде непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов, полипоза носа и астмы. Нередко у этих больных ей предшествует аллергический ринит. При аллергологическом обследовании у многих из них отмечается сенсибилизация к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, у отдельных больных — сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов, возможно и образование специфических IgE к аспирину. Частые острые респираторные вирусные инфекции у этих больных способствуют развитию бронхиальной астмы, аллергического ринита и поллиноза носа. Следует отметить, что известны случаи бронхиальной астмы у детей, у которых в анамнезе аспирин выступает как фактор ее обострения без полной триады указанных симптомов [46]. Непереносимость аспирина является фактором риска неконтролируемого течения аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма, ассоциируемая с физическим напряжением, встречается у детей 5 лет и старше, но при этом имеется связь ее обострений с причинно-значимыми экзогенными аллергенами. Как самостоятельная клиническая форма бронхиальная астма физического напряжения у детей практически не бывает. Постнагрузочный бронхоспазм отмечается у 60% больных детей. Снижение после физической нагрузки ОФВ₁ более чем на 15% подтверждает наличие постнагрузочного бронхоспазма. Применение β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол, беротек), кромонов (интал, тайлед), антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст натрия) предупреждает возникновение бронхоспазма на физическую нагрузку.

Глюкокортикостероидзависимая форма бронхиальной астмы — наиболее тяжелый ее вариант, отмечается у детей, которым проводилось лечение системными ГКС продолжительное время. В последние годы гормонзависимая астма наблюдается у отдельных детей, длительно получающих лечение ингаляционными ГКС. У этих больных могут отмечаться осложнения гормональной терапии в виде отставания в физическом и половом развитии, остеопенических состояний, излишней прибавки массы тела, снижения толерантности к глюкозе.

Полиморфизм проявлений обострения астмы у детей может быть связан с различным уровнем сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам, интенсивностью аллергенного воздействия, влиянием интеркуррентной респираторной вирусной инфекции, состоянием бронхолегочного аппарата и его нейроэндокринной системы в момент экспозиции с аллергеном. Воздействие указанных факторов определяет тяжесть обострения и последующее течение болезни.

При оценке клинической картины астмы у детей кроме исследования функции внешнего дыхания используют данные рентгенографии органов грудной клетки, проводят по показаниям компьютерную томографию легких; общеклиническое и аллергологическое исследования; определяют оксид азота в выдыхаемом воздухе с целью дифференциации с другими бронхолегочными заболеваниями, при необходимости — бронхоскопия, исследование лаважной жидкости бронхов, пневмосцинтиграфия.

Возрастные особенности бронхиальной астмы у детей. У детей раннего возраста факторами высокого риска астмы являются семейное предрасположение к аллергии; наличие предшествующих пищевой аллергии, атопического дерматита, аллергического ринита; перенесенные в первые 2 года жизни бронхиолит, обструктивный бронхит, пневмония, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция; установленная сенсибилизация к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*,

Dermatophagoides farinae, домашних животных, пыльцевым аллергенам.

У всех больных астмой детей раннего возраста имеет место атопическая форма болезни. Из 70 детей раннего возраста, находившихся под нашим наблюдением, у 18 (26%) больных было легкое течение (7 детей с интермиттирующей и 11 с персистирующей формой), у 26 (37%) — среднетяжелое и у 26 (37%) — тяжелое течение болезни. Причиной первого приступа бронхиальной астмы были: острые респираторные вирусные инфекции (60%), пищевые аллергены (8,5%), контакт с аллергенами домашней пыли (4%), домашними животными (10%), воздействием пыльцевых аллергенов (3,2%), введение вакцины (1,5%), физическое напряжение (8,5%), запахи (4,3%).

По данным аллергологического обследования были установлены причинно-значимые аллергены: аллергены домашней пыли (16%), *Dermatophagoides pteronyssinus* (19%), *Dermatophagoides farinae* (23%), аллергены грибов (3%), пищевые аллергены (16%), пыльцевые (12%), эпидермальные (11%). При обострении астмы у детей раннего возраста преобладает экссудативный компонент воспаления. Таким образом, преобладающей у детей раннего возраста является атопическая бронхиальная астма легкого и среднетяжелого течения, при этом триггерными факторами наиболее часто служат экзогенные аллергены и острые респираторные вирусные инфекции.

Бронхиальная астма у подростков имеет некоторые особенности. В подростковом периоде отмечается усиленный физиологический рост и развитие организма, происходят психологическое становление личности, гормональная перестройка. В связи с этим астма имеет нестабильное течение, что в значительной мере связано с существенным влиянием социально-экономических факторов (рост детской наркомании и алкоголизма, курение, ухудшение качества и регулярности питания, интенсивная учебная и физическая нагрузка), личностными особенностями подростков (негативизм,

Таблица 7

Частота коморбидных аллергических болезней у детей с атопической бронхиальной астмой

| Сопутствующие болезни | Течение бронхиальной астмы | | | Число больных 350 |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|
| | легкое, n = 47 | средне-тяжелое, n = 211 | тяжелое, n = 92 | |
| Аллергический ринит персистирующий (круглогодичный), % | 29,8 | 46,4 | 61,9 | 48,3 |
| Атопический дерматит, % | 25,5 | 28,4 | 39,1 | 30,9 |
| Поллиноз, % | 29,8 | 37,4 | 45,7 | 38,6 |
| Крапивница, ангиоотек, % | 6,4 | 8,5 | 10,9 | 8,9 |
| Аллергический конъюнктивит, % | 2,1 | 3,3 | 4,3 | 3,4 |
| Инсектная аллергия, % | 4,3 | 8,5 | 9,7 | 8,3 |

завышенная или заниженная самооценка, склонность к стрессам, депрессиям) [47]. У подростков преобладает атопическая форма астмы (88,2%). Дебют ее у 73,8% происходит в возрасте до 15 лет. В подростковом возрасте преобладает среднетяжелое течение болезни (40,3%), у 32,8% — легкая степень тяжести и у 26,9% — тяжелое течение болезни. При астме у подростков причинно-значимой чаще всего является сенсibilизация к бытовым и пылевым аллергенам.

Течение атопической бронхиальной астмы у детей нередко может сопровождаться **другими проявлениями аллергии**. В табл. 7 представлена частота сопутствующих аллергических болезней у детей при различной степени тяжести течения астмы по данным проведенных нами клинических наблюдений.

Персистирующий (круглогодичный) аллергический ринит и поллинозы наиболее часто сопутствуют астме, при этом их частота была наибольшей при тяжелой степени тяжести астмы. Предрасполагающее влияние указанных аллергических болезней к более тяжелому течению астмы

может быть связано с более выраженным повреждением барьерной функции слизистой оболочки верхних дыхательных путей экзогенными аллергенами и повышением уровня сенсибилизации к ним у больных с сочетанными проявлениями астмы и аллергического ринита и/или атопического дерматита.

При клиническом обследовании у 33% детей отмечается атопический дерматит. Из 87 наблюдавшихся нами детей с сочетанными проявлениями астмы и атопического дерматита у 66 (75,9%) первичным был атопический дерматит, вторичной — бронхиальная астма, у 13 (14,9%) детей в начале болезни была астма, на фоне которой в последующем развился атопический дерматит [48]. У 8 (9,2%) детей с дермореспираторным синдромом атопический дерматит и астма возникли одновременно, причем причиной их была пищевая аллергия (рыба, орехи, яйцо, цитрусовые и др.). В клиническом плане дермореспираторный синдром у детей — периодические обострения бронхиальной астмы на фоне подострого и реже острого атопического дерматита. Уровень общего IgE у больных с дермореспираторным синдромом в среднем составлял 651 ± 133 КЕ/л и превышал его у больных с изолированными проявлениями бронхиальной астмы и атопического дерматита. Сенсибилизация к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, пыльцевым и эпидермальным аллергенам была наиболее значимой в обострении астмы, тогда как обострение атопического дерматита у детей чаще было связано с пищевой и лекарственной аллергией и несколько реже с сенсибилизацией к бытовым аллергенам. Тяжелый атопический дерматит в раннем возрасте — фактор высокого риска астмы.

Персистирующий (круглогодичный) аллергический ринит наблюдается у 48,3% детей астмой, присоединение его отягчает течение астмы, увеличивает гиперреактивность бронхов.

Поллинозы диагностируются у 38,6% детей с астмой. Чаще они наблюдаются уже на фоне астмы и приводят к обострению ее и аллергического ринита.

К **коморбидным заболеваниям** при бронхиальной астме относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и ожирение. **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь** характеризуется воспалительным поражением дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса желудочного и/или дуоденального содержимого. Помимо ее типичных симптомов (изжога, отрыжка, регургитация) выделяют и нетипичные (внепищеводные) бронхолегочные проявления: длительный кашель, особенно в ночное время, бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, фиброзирующий альвеолит, аспирационную пневмонию, пароксизмальные ночные апноэ, кровохарканье. О вероятной роли гастроэзофагеального рефлюкса в развитии или усугублении симптомов бронхиальной астмы свидетельствуют:

- усугубление симптомов астмы после еды, в положении лежа, после физического напряжения;
- усиление симптомов астмы в ночное время;
- совпадение кашля, хрипов, одышки с симптомами рефлюкса [49].

Патогенетическая взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы базируется на рефлекторной и аспирационной теории. Согласно рефлекторной теории раздражение слизистой оболочки пищевода кислым желудочным содержимым вызывает опосредуемый через *n. vagus* бронхоспазм. Согласно аспирационной теории бронхоспазм вызывается аспирацией желудочного содержимого в бронхи. У отдельных детей с астмой прослеживается значение гастроэзофагеального рефлюкса как триггерного фактора в ее обострениях [50].

Наличие у 17% детей с бронхиальной астмой **ожирения** может отягчать ее течение. Полагают, что это связано с более выраженным снижением у этих больных Th1-иммунного ответа, усилением дисбаланса

Th2/Th1-цитокинового профиля и повышением уровня сенсибилизации организма.

Формирование бронхиальной астмы и ее течение сопровождается вовлечением в патогенетический процесс всего бронхолегочного аппарата. Нарушение проходимости бронхов при астме имеет в своей основе аллергическое воспаление в мелких бронхах и бронхиолах. В остром периоде астмы наблюдается резко выраженный диффузный отек слизистой оболочки бронхиального дерева. Нарушение бронхиальной проходимости ведет к вовлечению в патологический процесс легочной паренхимы с формированием эмфиземы легких. При обратном развитии астматических проявлений вздутие легких уменьшается, при продолжительной ремиссии болезни признаки эмфиземы могут отсутствовать. В то же время у детей с тяжелым течением астмы, особенно в старшем возрасте, эмфизема сохраняется практически постоянно, приводя к выраженным нарушениям функции легких и сердечно-сосудистой системы.

Обострение астмы у детей нередко разворачивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Взаимосвязь первого приступа астмы с острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией удается проследить соответственно в 27,8 и 18,3% случаев. Значение интеркуррентных острых респираторных заболеваний в обострении астмы прослеживается и в последующем ее течении. Особенно существенно значение острых воспалительных заболеваний органов дыхания в возникновении астматического состояния у детей. По нашим данным, присоединение бронхолегочной инфекции является причиной тяжелого обострения астмы в 59% случаев; у 30% детей оно было связано с присоединением острых респираторных заболеваний. На наличие активного бронхолегочного воспалительного процесса указывают влажные хрипы в легких при аускультации, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение температуры тела. Подозрение на активную бронхолегочную инфекцию особенно велико в случаях,

когда указанная аускультативная картина обнаруживается в одном легком, в долях его, сегментах. Рентгенография, при необходимости компьютерная томография легких помогают уточнить характер бронхолегочных изменений.

4.2. Осложнения

При бронхиальной астме у детей, и особенно в случаях ее тяжелого течения, могут возникать различные бронхолегочные осложнения. Наиболее частое из них — ателектаз легочной ткани в связи с закрытием просвета спазмированных бронхов слизистой пробкой, чему способствуют отек слизистой оболочки бронхов, неравномерность вентиляции, дискрипия бронхов, сопутствующий эндо-бронхит, а также свойственная детскому возрасту узость просвета бронхов.

Чаще ателектаз возникает у детей первых лет жизни, тогда как у детей более старшего возраста — значительно реже, возможно, из-за большего просвета бронхов у них. Возникают ателектазы преимущественно в средней доле правого и в верхней доле левого легкого, в переднем и язычковом сегментах. У отдельных детей ателектазы развиваются в обоих легких. По нашим данным, ателектазы обнаруживаются у 6,2% детей с бронхиальной астмой [1].

Наличие ателектазов в ряде случаев сопровождается усилением одышки. Диагноз подтверждается рентгенографическим исследованием: на месте спадения легочной ткани обнаруживают гомогенное, с четкими краями затенение, которое в случаях сегментарного поражения имеет характерную треугольную форму. При неосложненном инфекцией течении после купирования приступа астмы ателектазы обычно расправляются в течение нескольких дней. В случае их инфицирования, на которое указывает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, лейкоцитоз, сдвиг в формуле белой крови влево, повышение СОЭ, стойкость рентгеногра-

фических изменений, обратное развитие возникшего на месте ателектаза воспалительного процесса может затягиваться до 1–2 недель, а иногда и на более продолжительный срок. В большинстве случаев ателектазы легких имеют благоприятный исход. Отсутствие надлежащего лечения при запоздалом распознавании инфицированных ателектазов может быть причиной пневмосклероза и бронхоэктазов.

Редким осложнением является пневмоторакс. Он обусловливается разрывом эмфизематозной легочной ткани на высоте приступа астмы. Развитие пневмоторакса иногда связано с сопутствующими обострению астмы пневмонией и плевритом. Об указанном осложнении свидетельствуют резкая боль в грудной клетке, усиление одышки, цианоз, падение артериального давления. Заподозрить это осложнение позволяют и обнаруживаемые при физическом обследовании отставание пораженной половины грудной клетки в акте дыхания, ее выбухание, расширение и сглаженность межреберных промежутков, ослабление или полное исчезновение дыхательных шумов, тимпанический звук на стороне поражения, одновременно отмечается смещение органов средостения в противоположную сторону. Наличие пневмоторакса подтверждается рентгенологическим исследованием. Благоприятный его исход во многом зависит от своевременного распознавания и целенаправленной терапии.

Редким осложнением астмы у детей является подкожная, интерстициальная и медиастинальная эмфизема. Обычно это осложнение развивается на фоне тяжелого приступа астмы в связи с разрывом альвеол и последующим проникновением воздуха в результате повышенного внутриальвеолярного давления в интерстициальную ткань легких, средостение, подкожную клетчатку шеи, грудной клетки, иногда лица и живота. На подкожную эмфизему указывает крепитация в ней. Диагноз подтверждает обнаружение при рентгенологическом исследовании

воздушных полостей в интерстициальной ткани легкого, средостении и подкожной клетчатке.

При тяжелом и длительном течении астмы у некоторых больных развивается хроническое легочное сердце (*cor pulmonale*) и хроническая легочно-сердечная недостаточность.

4.3. Прогноз

При бронхиальной астме у детей прогноз в значительной мере определяется тяжестью течения и формой болезни. При ассоциированной с вирусной и бактериальной инфекцией астме, в отличие от атопической бронхиальной астмы, связанной с сенсибилизацией к неинфекционным аллергенам, многие больные продолжают страдать астмой, став взрослыми. Более легкому течению и достижению длительной и устойчивой ремиссии астмы способствует базисная противовоспалительная терапия, позволяющая полностью контролировать течение болезни. Значительному улучшению состояния больных детей и достижению толерантности к причинно-значимым аллергенам способствует аллергенспецифическая иммунотерапия, в настоящее время это единственный метод лечения, оказывающий влияние на естественное течение астмы в сторону ее обратного развития.

Хронические очаги инфекции, стойкие функциональные нарушения внутренних органов, присоединяющаяся глюкокортикоидная недостаточность могут отягчать прогноз при бронхиальной астме. Большинство летальных исходов в детском возрасте связано с гипоксической комой во время некупирующегося приступа астмы. У ряда детей с высоким уровнем гиперчувствительности к причинно-значимым аллергенам асфиксия является результатом сильнейшего бронхоспазма при массивном контакте с ними.

ГЛАВА 5

Диагностика

5.1. Клинический диагноз

Диагностика бронхиальной астмы у детей в типичных случаях не вызывает затруднений. Уже при первом приступе затрудненного дыхания с удлинением выдоха у ребенка наличие при физикальном обследовании свистящих хрипов в легких и коробочного перкуторного звука над ними дает основание заподозрить бронхиальную астму. Возникновение подобных приступов в последующем, связь их с воздействием средовых аллергенных и неспецифических факторов (физическое и эмоциональное напряжение, изменение метеоситуации, загрязнение воздушной среды химическими соединениями), а также эффективность бронхоспазмолитических средств в процессе лечения во многом проясняют характер заболевания. В случае наследственной предрасположенности к аллергическим болезням возникает предположение о возможном аллергическом генезе поражения дыхательных путей. Нередко бронхиальной астме у детей и подростков предшествует атопический дерматит и аллергический ринит, которые в последующем часто сопровождают ее течение. Труднее диагно-

стировать астму у детей в возрасте до 2 лет. В силу возрастных особенностей у этих детей (наличие развитой сети кровеносных и лимфатических сосудов) и частых эпизодов обструкции бронхов в связи с наслоением острых респираторных инфекций, важную роль играет экссудативный компонент воспаления [1]. Принято считать, что у детей в возрасте до 2 лет диагностировать бронхиальную астму можно при условии возникновения за этот период жизни трех эпизодов затрудненного свистящего дыхания и более, независимо от того, были они связаны с наслоением острой респираторной вирусной инфекции или нет. Наличие у этих детей сопутствующих аллергических заболеваний, повышение уровня общего и специфических IgE в сыворотке крови, наследственное предрасположение к аллергии свидетельствуют о развившейся бронхиальной астме. Помимо ингаляционных аллергенов (клещевых, эпидермальных, аллергенов грибов) к бронхиальной астме у детей раннего возраста приводит пищевая и лекарственная аллергия.

У детей дошкольного возраста ведущим этиологическим фактором бронхиальной астмы является сенсibilизация к экзогенным аллергенам (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, аллергенам грибов, эпидермальным, пылевым аллергенам), 45% детей с бронхиальной астмой в этой возрастной группе часто болеют острыми респираторными вирусными инфекциями, которые могут вызывать ее обострение.

Ведущей причиной обострений астмы у детей школьного возраста является воздействие экзогенных аллергенов и неспецифических факторов (стрессовые ситуации, поллютанты, изменение метеоситуации).

Бронхиальная астма у подростков нередко бывает неконтролируемой или частично контролируемой, что связано с невыполнением назначений врача, наличием вредных привычек, злоупотреблением в использовании бронхоспазмолитических средств. Все эти факторы могут отягчать течение бронхиальной астмы у подростков.

5.2. Функциональные методы исследования

В диагностике бронхиальной астмы у детей важное значение имеет исследование функции внешнего дыхания. Считается информативным определение пиковой скорости выдоха (ПСВ). Ее определяют с помощью пикфлоуметра, который делает возможным измерение ПСВ у детей старше 4 лет и помогает в постановке диагноза бронхиальной астмы, дифференциации ее от других бронхолегочных заболеваний и в осуществлении мониторинга эффективности терапии.

Снижение ПСВ на 20% от должной величины свидетельствует о наличии у ребенка обструкции бронхов и подтверждает диагноз бронхиальной астмы в случае наличия в анамнезе повторных приступов затрудненного свистящего дыхания, вызванных воздействием аллергенов и неспецифических факторов, и при исключении других болезней с бронхиальной обструкцией.

Для обнаружения ранних признаков обострения бронхиальной астмы пикфлоуметр рассматривается как более чувствительный прибор, чем стетофонендоскоп. За норму принято считать показатели ПСВ в период полного здоровья ребенка. За нормальную величину ПСВ принимают наивысший показатель в двух сериях определения. У здоровых детей показатели ПСВ обычно составляют 90% должных величин и более. Падение пиковой скорости выдоха на 50% и более свидетельствует о тяжелом обострении бронхиальной астмы. Признаками неконтролируемой бронхиальной астмы считается увеличение разрыва между утренними и вечерними значениями ПСВ, резкое снижение показателей ПСВ по сравнению с обычными показателями.

Наличие обструкции бронхов доказывает обнаруживаемое при спирографическом исследовании снижение показателя $ОФВ_1$. В норме этот показатель составляет не менее 80% должных значений. Показатели, равные 79–60%, считаются как умеренно сниженные, а ниже 60%

как значительно сниженные. Спирометрическое исследование считают более чувствительным, чем мониторингирование с помощью пикфлоуметра. В период клинической ремиссии астмы наличие бронхиальной обструкции, особенно в периферических бронхах, подтверждает снижение скоростных показателей потока выдыхаемого воздуха (максимальная объемная скорость выдоха: $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $МОС_{25-50}$, $МОС_{75-85}$). Нарушение бронхиальной проходимости считается основным признаком обструкции бронхов, который в периоде ремиссии астмы обнаруживается как в покое, так и после физической нагрузки. При отсутствии клинических проявлений бронхоспазма у 62% детей с астмой имеются функциональные признаки нарушения бронхиальной проходимости [51], чаще всего обструкция дистальных бронхов с уменьшением скорости потока форсированного выдоха во второй половине кривой «поток–объем». В период неустойчивой ремиссии астмы клинические симптомы обструкции сопровождаются изменением почти всех функциональных показателей. Отмечается дальнейшее снижение потока на кривой «поток–объем» при спирографии не только в конце форсированного выдоха, но и в начале ($МОС_{25}$, $ПОС$, $ОФВ_1$), что свидетельствует о генерализованной обструкции.

У детей с бронхиальной астмой бронхиальное сопротивление в период ремиссии находится на границах нормы, при неустойчивой ремиссии оно достигает в среднем 10% должной величины. Нарушение проходимости мелких дыхательных путей приводит к увеличению остаточного объема легких (ООЛ), при этом отмечается значимая корреляция между степенью снижения проходимости периферических бронхов и выраженностью гиперинфляции легких. У 33% детей ООЛ увеличивается в 1,5–2 раза [51].

При наличии в анамнезе указаний на приступы бронхиальной астмы и выявление показателей $ОФВ_1$ и ПСВ в границах нормы (80% и выше) на момент исследования подтвердить диагноз астмы может повышение этих пока-

зателей после ингаляции бронхоспазмолитиков (сальбутамол, фенотерол, беродуал, формотерол). Положительная проба с бронхоспазмолитиками указывает на обратимость обструкции дыхательных путей. Обратимое ограничение потока считается значительным при увеличении $ОФВ_1$ на 12% и более.

У детей раннего возраста наиболее информативны в диагностике синдрома бронхиальной обструкции бронхофонография и импульсная осциллометрия, дающие возможность диагностировать нарушения вентиляции легких при спокойном дыхании [52].

При наличии нормальных показателей ФВД и приступов затрудненного свистящего дыхания в анамнезе обнаружение признаков гиперреактивности бронхов подтверждает диагноз бронхиальной астмы. О состоянии неспецифической реактивности бронхов можно судить по результатам провокационных ингаляционных тестов с гистамином, метахолином или гипертоническим раствором хлорида натрия, дистиллированной водой, холодным воздухом, пробы с физической нагрузкой. Снижение $ОФВ_1$ на 20% и более после воздействия провоцирующего фактора подтверждает наличие у больного гиперреактивности бронхов.

Полагают, что бронхиальная гиперреактивность в значительной мере генетически детерминирована, воздействие же средовых факторов способствует ее проявлению или усилению [1].

Провокационные ингаляционные тесты выполняют в период ремиссии астмы. Тесты с гистамином и метахолином одинаково информативны. Преимущество провокационного ингаляционного теста с гистамином заключается в отсутствии кумулятивного эффекта [53], в то же время высокие дозы метахолина переносятся легче, чем гистамина. В ингаляционном тесте с метахолином у всех больных с астмой определяется гиперреактивность бронхов различной степени. Она оценивается как низкая при величине ПД 120–500 мкг, как средняя — 30–120 мкг

и как высокая — менее 30 мкг. Степень гиперреактивности бронхов коррелирует с тяжестью течения бронхиальной астмы и может быть использована для верификации ее при несовпадении клинических и функциональных критериев астмы [54].

В качестве альтернативного метода тестирования неспецифической реактивности бронхов у детей часто используется проба с физической нагрузкой. В качестве нагрузки используют ходьбу на беговой дорожке (тредмил с углом наклона 15° и постоянной скоростью). Возникновение после выполнения пробы бронхоспазма или снижение $ОФВ_1$ на 15% и более указывает на наличие у больного неспецифической гиперреактивности бронхов.

При обострении бронхиальной астмы, связанным с физическим напряжением, у детей снижаются средние показатели бронхиальной проходимости по сравнению с исходным уровнем, при этом наиболее изменяются максимальные объемные скорости потока ($МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $ОФВ_1$).

Предложен вариант провокационного теста, основанный на способности аденозиндифосфата (АДФ) вызывать бронхоспазм за счет усиления дегрануляции тучных клеток и последующего высвобождения гистамина [55]. Исследованием установлено, что АДФ участвует в формировании гиперреактивности у детей с астмой, и доказана возможность использовать пробу с ингаляцией АДФ в диагностике неспецифической реактивности бронхов.

Полезным в оценке состояния больного астмой может быть исследование газов крови. Снижение насыщения кислородом крови менее 92% указывает на тяжелую обструкцию бронхов. В последние годы широко используется пульсоксиметрия — неинвазивный метод определения степени насыщения крови кислородом. Основу метода составляет спектрофотометрический способ оценки гемоглобина в крови. В норме уровень сатурации крови со-

ставляет 95–98%, значения ниже этого уровня указывают на дыхательную недостаточность.

В капиллярной или артериальной крови при обострении астмы у детей небольшая гипоксемия и респираторный алкалоз, обусловленный гипервентиляцией, при этом обнаруживаются низкие значения рН и рСО₂.

5.3. Дифференциальный диагноз

При распознавании бронхиальной астмы в детском возрасте возникает необходимость дифференцировать ее от острых и хронических болезней органов дыхания (табл. 8).

У детей раннего возраста бронхиальную астму приходится дифференцировать прежде всего от обструктивного бронхита, склонного к повторным эпизодам болезни. Для обструктивного бронхита, так же как и для астмы, характерны сухие, а иногда и влажные среднепузырчатые хрипы. Однако как типичное острое респираторное заболевание вирусного происхождения (чаще всего респираторно-синцитиальная и парагриппозная инфекция) оно имеет все черты, свойственные инфекционному воспалительному процессу – повышение температуры тела, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево, иногда небольшое повышение СОЭ. Сравнительно редко у этих больных отмечается и повышение общего уровня IgE, столь характерное для атопической бронхиальной астмы. Аллергологическое обследование детей с обструктивным бронхитом дает обычно отрицательные результаты.

Затруднение дыхания при ложном крупе иногда ошибочно принимают за приступ бронхиальной астмы. Однако в отличие от астмы при ложном крупе больше затруднен вдох или бывает одышка смешанного типа. Следует учитывать и такой характерный для ложного крупа симптом, как лающий кашель. В сомнительных случаях диагноз ложного крупа подтверждает прямая ларингоскопия, обнаруживают выступающие непосредственно под голо-

Таблица 8

**Болезни органов дыхания, с которыми необходима
дифференциальная диагностика при постановке
диагноза бронхиальной астмы у детей**

| Возраст больных, лет | Болезни |
|-------------------------------------|---|
| До 2 | <p>Острый бронхиолит Бронхит и пневмония Анафилаксия, вызываемая пищевыми и другими аллергенами Стеноз верхних дыхательных путей (круп) Инородное тело в дыхательных путях Ларингомаляция и трахеомаляция Бронхолегочная дисплазия Стеноз дыхательных путей при врожденных пороках развития Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Аспирация Облитерирующий бронхиолит Сердечная недостаточность (пороки сердца) Муковисцидоз</p> |
| 2-5 | <p>Инородное тело в дыхательных путях Бронхолегочная дисплазия Анафилаксия, вызываемая пищевыми и другими аллергенами Стеноз верхних дыхательных путей (круп) Бронхоэктазы Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Облитерирующий бронхит Сдавление дыхательных путей опухолью Иммунодефицит</p> |
| Дети школьного возраста и подростки | <p>Хронический риносинусит, бронхит, пневмония Легочный туберкулез Легочная эмболия и отек легких Сдавление дыхательных путей опухолью Инородное тело в дыхательных путях Респираторный напилломатоз Дисфункция голосовых связок Психогенный кашель Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) Аллергический бронхолегочный аспергиллез Саркоидоз</p> |

совыми связками красные валики, образованные отечной гиперемированной слизистой оболочкой.

У детей первых лет жизни обострение бронхиальной астмы нередко протекает с выраженным экссудативным компонентом — значительным количеством разнокалиберных влажных хрипов в легких в период приступа. В этих случаях необходимо дифференцировать бронхиальную астму от бронхиолита. Однако у детей с бронхиолитом в большинстве случаев нет признаков, указывающих на аллергический механизм заболевания (отсутствие наследственного предрасположения к аллергии, редкое наличие сопутствующей аллергической патологии, низкий уровень общего IgE). Симпатомиметические средства и препараты метилксантинового ряда у этих детей не дают терапевтического эффекта. К тому же клиническая картина бронхиолита обычно развертывается у детей с острыми респираторными заболеваниями (в частности, с аденовирусной инфекцией), имеющими характерные признаки.

В ряде случаев приходится дифференцировать приступ бронхиальной астмы от острого аллергического отека гортани, который в случаях стенозирования гортани может протекать с затрудненным шумным дыханием, втяжением межреберий. Грубый лающий кашель, затруднение дыхания преимущественно на вдохе, отсутствие хрипов в легких указывают на локализацию патологического процесса в гортани. В сомнительных случаях диагноз может быть подтвержден ларингоскопией. Однако следует учитывать возможность одновременной аллергической реакции в гортани и бронхах, когда наблюдаются клинические проявления отека гортани и бронхиальной астмы.

Муковисцидоз у детей может сопровождаться обструкцией бронхиол и мелких бронхов, клинически проявляющейся в ряде случаев сухими хрипами. Определить истинную природу заболевания в этих случаях помогает учет данных анамнеза, рентгенологической картины — распространенных инфильтративных и склеротических изменений в легких с нередкими ателектазами. Диагноз

муковисцидоза подтверждает наличие высокой концентрации натрия и хлора в поте, тогда как содержание их у детей с бронхиальной астмой остается в пределах нормы.

Инородные тела трахеи и бронхов могут вызывать клиническую картину, сходную с бронхиальной астмой. Аспирация инородного тела в дыхательные пути обуславливает приступообразный кашель и цианоз, продолжающиеся от нескольких минут до получаса, с последующей экспираторной одышкой в случае стенозирования дистального отдела бронхов, симптомами ателектаза при закупорке бронха. Исключить бронхиальную астму в этих случаях помогает уточнение анамнеза, рентгенографическое и бронхоскопическое исследования. После удаления инородного тела исчезают и клинические признаки, симулировавшие бронхиальную астму.

Приступы затрудненного дыхания с удушьем могут сопровождать ряд хронических заболеваний, имеющих аутоиммунную или инфекционно-аллергическую основу.

У ряда больных узелковым полиартериитом развивается бронхоспастический синдром, внешне напоминающий бронхиальную астму или астматический бронхит. Однако необычность клинической картины (высокая температура тела продолжительное время, гиперлейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия) и вспомогательные лабораторные методы исследования позволяют установить истинную природу заболевания. В основе астматического синдрома у больных с узелковым полиартериитом может лежать рефлекторная связь между легочными сосудами и бронхами. Нарушения бронхиальной проходимости у ряда детей с системными болезнями соединительной ткани, по данным функциональных исследований, бывают обычно стабильными.

Определенные трудности возникают в дифференциальной диагностике и с такими болезнями аутоиммунного происхождения, как диффузный прогрессирующий интерстициальный фиброз легких (синдром Хаммена—Рича) и фиброзирующий альвеолит. При них могут быть присту-

ны одышки сначала при физическом напряжении, а затем и в покое, с приступообразным кашлем и различными хрипами в легких. Однако приступы затрудненного дыхания у этих детей связаны с утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны и обусловленным им нарушением соотношения вентиляции и кровотока. Рентгенографическое исследование в этих случаях помогает уточнить диагноз.

Обострение бронхиальной астмы с выраженной клинической картиной удушья необходимо отличать от левожелудочковой сердечной недостаточности. Однако приступы одышки, сопровождающие сердечную недостаточность, чаще имеют инспираторный характер, при них выслушиваются преимущественно влажные хрипы в нижних отделах легких. В отличие от бронхиальной астмы при левожелудочковой недостаточности перкуторные границы сердца расширены, пульс аритмичный. Если при бронхиальной астме мокрота отходит с трудом, густая, вязкая, то при сердечной астме она отделяется легко, представляя собой розовую пенящуюся жидкость. В дифференциальной диагностике в данном случае существенную помощь оказывает учет анамнестических данных.

Приступы астматического удушья могут быть одним из проявлений карциноидных опухолей бронхиального дерева или желудочно-кишечного тракта. В результате гиперсекреции серотонина у этих больных возникают слабость, головокружение, астматические приступы, приливы к коже шеи, лица, рукам, урчание в животе. Тяжесть клинической картины болезни зависит от количества серотонина, вырабатываемого опухолью, и от наличия ее метастазов, особенно в печеночной ткани. Выявление истинной природы заболевания основывается на учете характерной клинической картины болезни и повышенного уровня серотонина в крови. Хирургическое удаление карциноидной опухоли ведет к полному прекращению приступов бронхиальной астмы.

Экспираторная одышка с приступообразным кашлем и периодическими приступами удушья у детей весьма ха-

характерна для трахеобронхиальной дискинезии, обусловленной провисанием задней мембранной стенки трахеи и крупных бронхов при выдохе и кашле, и может сопровождаться дисфагией. Распознаванию ее помогают рентгенографическое и бронхологическое исследования.

Нарушение бронхиальной проходимости может быть вызвано праворасположенной аортой с дополнительным стволом, увеличенными лимфатическими узлами, опухолью, аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Рентгенологическое исследование в этих случаях в значительной мере проясняет причину этого нарушения.

5.4. Аллергологическая диагностика

Аллергологическая диагностика при бронхиальной астме у детей ставит целью определить причинно-значимые аллергены и дать на этой основе рекомендации по предотвращению в последующем контакта с ними и аллерген-специфической иммунотерапии. Современная аллергодиагностика строится на учете данных аллергологического анамнеза, оценке результатов кожного тестирования с аллергенами и использовании ее методов *in vitro*.

Аллергологический анамнез. Данные анамнеза дают основание заподозрить причинную значимость определенных аллергенов в развитии болезни. По данным анамнеза можно судить о связи манифестации бронхиальной астмы с приемом пищевых продуктов и применением медикаментозных препаратов по поводу тех или иных острых или хронических заболеваний. Такие данные в анамнезе, как проживание больного в сырых жилых помещениях, начало астмы после введения антибиотиков пенициллинового ряда, наличие в прошлом у ребенка грибковых заболеваний дает основание врачу заподозрить возможную роль сенсibilизации к грибам в развитии болезни. Обострение астмы в весенне-летний и летне-осенний периоды года указывает на возможное значение пыльцевой сенсibilизации. Подозрение на ее

причинную значимость становится более вероятным, если у ребенка имеются другие признаки поллиноза. В случаях сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* в анамнезе детей отмечаются более выраженные обострения астмы в осенне-зимний и зимне-весенний периоды года, когда более продолжителен контакт с этими аллергенами и более высока их концентрация в жилых помещениях. При этом у этих больных усиливается кашель в ночные часы в силу более выраженного воздействия клещевых аллергенов в постельных принадлежностях.

Кожные пробы с аллергенами ставят в период ремиссии бронхиальной астмы. Больные во время кожного тестирования не должны получать антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, препараты симпомиметического и метилксантинового ряда, способные снижать выраженность местной реакции на аллерген. По указанной причине эти препараты следует отменять за 1–2 дня до кожных проб. Больным с предполагаемым высоким уровнем сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам, о чем свидетельствует наличие в анамнезе системных аллергических реакций в виде анафилактического шока, крапивницы, отека Квинке, кожное тестирование следует начинать с капельной пробы — нанесения капли испытуемого аллергена на неповрежденную кожу. Только при отрицательном ее результате проводят скарификационные пробы или пробы методом *prick*-теста (прокалывание инъекционной иглой только эпидермиса). При отсутствии в анамнезе указаний на системные аллергические реакции кожное тестирование начинают со скарификационных проб или *prick*-теста, который считается более специфичной пробой по сравнению со скарификационными пробами. Внутрикожные пробы с аллергенами проводят в случаях, когда в анамнезе имеются указания на значимость их в обострении астмы, а результаты скарификационных проб или *prick*-теста оказались отрицательными.

Для кожного тестирования с неинфекционными аллергенами используют их экстракты, содержащие в 1 мл 10 000 PNU (protein nitrogen unit — 1 единица белкового азота PNU равна 0,00001 мг белкового азота). Для оценки кожной реакции на аллерген выполняют две контрольные кожные пробы — пробу с гистамином в разведении 1:10 000, по выраженности которой судят о реактивности кожи, и пробу с экстрагирующей жидкостью, которая является показателем специфичности кожных тестов с аллергенами. Возникшую после кожных проб с аллергенами реакцию оценивают через 10–20 мин. Она считается положительной при наличии гиперемии кожи и волдыря в месте ее постановки. Диагностически значимым критерием наличия сенсibilизации к неинфекционным аллергенам у детей раннего возраста может считаться возникшая яркая гиперемия кожи в месте кожной пробы. Оценка кожной реакции на испытуемый аллерген при скарификационных и внутрикожных пробах представлена в табл. 9.

Результат *prick*-теста считается положительным, если на месте введения возник волдырь диаметром 3 мм и более.

При совпадении данных аллергологического анамнеза и результатов кожного тестирования аллергены, на введение которых развилась местная аллергическая реакция, рассматриваются как причинно-значимые.

У отдельных детей при аллергологическом обследовании путем кожного тестирования выявляется повышенная чувствительность к аллергенам, причинная значимость которых не подтверждается данными аллергологического анамнеза. В этих случаях чаще всего имеет место латентная сенсibilизация. С течением болезни некоторые из этих аллергенов могут стать причинно-значимыми. В сомнительных случаях вопрос о значимости их в развитии болезни может быть решен проведением провокационных тестов с подозреваемыми аллергенами.

Положительные результаты кожного тестирования с неинфекционными аллергенами косвенно свидетельствуют о наличии у больных специфических IgE и одно-

Таблица 9

Оценка скарификационных и внутрикожных проб с неинфекционными аллергенами у детей

| Реакция | Выраженность реакции | Размер кожной реакции | |
|---------------------------|----------------------|---|--|
| | | скарификационная проба | внутрикожная проба |
| Отрицательная | - | Размер такой же, как в контроле | Размер такой же, как в контроле |
| Сомнительная | ± | Гиперемия без волдыря в месте скарификации | Волдырь рассасывается медленнее, чем в контроле |
| Слабоположительная | + | Волдырь диаметром 2–3 мм, замечен только при натягивании кожи | Волдырь диаметром 4–8 мм, окруженный гиперемией |
| Положительная | ++ | Волдырь диаметром не более 5 мм, окруженный гиперемией | Волдырь диаметром 8–15 мм, окруженный гиперемией |
| Резко положительная | +++ | Волдырь с гиперемией и псевдоподиями диаметром не более 10 мм | Волдырь диаметром более 15–20 мм, с псевдоподиями, окруженный гиперемией |
| Очень резко положительная | ++++ | Волдырь с гиперемией и псевдоподиями, диаметром более 10 мм | Волдырь диаметром более 20 мм, с псевдоподиями, лимфангитом, дополнительными волдырями по периферии и яркой гиперемией |

временно указывают на развившуюся сенсibilизацию организма к определенным группам аллергенов.

Наиболее информативны при бронхиальной астме кожные пробы с аллергенами домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами. Менее информативны — с пищевыми, грибковыми аллергенами.

В последние годы методы аллергодиагностики *in vitro* находят широкое применение для оценки аллергологического статуса у детей с бронхиальной астмой. Наиболее часто определяется уровень общего и специфических

IgE. Повышение уровня общего IgE в сыворотке крови при исключении глистной инвазии свидетельствует об аллергическом генезе заболевания. При неатопической бронхиальной астме содержание общего IgE в сыворотке крови не повышено.

Специфическая диагностика методом определения специфических IgE-антител в сыворотке крови проводится при невозможности осуществить кожное тестирование с аллергенами из-за частых обострений болезни, наличия распространенного кожного проявления атопического дерматита, предполагаемого высокого уровня сенсибилизации организма и риска системных аллергических реакций. Определение специфических IgE-антител в сыворотке крови проводится также при отрицательных результатах кожного тестирования в случае указания на связь обострений бронхиальной астмы с воздействием определенных аллергенов. Определить специфические IgE можно с помощью аллергосорбентных тестов (RAST, EAST, MAST, FAST, ELISE), а также диагностических систем второго поколения (ImmunoCAP, CARLA, ALA, STAT, ENEA). Более информативным методом диагностики по сравнению с аллергосорбентными тестами является ImmunoCAP [56]. По данным RAST, MAST, специфические IgE наиболее часто обнаруживаются к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, домашней пыли, домашних животных, тараканов, плесневых грибов [57, 58].

В случаях, когда при постановке кожных проб выявляется сенсибилизация к определенным аллергенам, а в анамнезе нет данных, подтверждающих их участие как этиологического фактора в обострении астмы, а также при отрицательных результатах кожного тестирования и положительных данных аллергологического анамнеза может быть использован провокационный тест с подозреваемым аллергеном, который проводится только в условиях аллергологического отделения. Положительный результат ингаляционного теста с аллергеном позволяет считать данный

аллерген как потенциальную причину обострений болезни. Истинным этиологическим фактором аллерген может считаться лишь при подтверждении его роли в анамнезе и последующем контакте с ним.

ГЛАВА 6

Лечение

6.1. Неотложная терапия

Обострение бронхиальной астмы у детей обусловливается обструкцией бронхов, вызванной воспалением слизистой оболочки, ее отеком, бронхоспазмом, скоплением мокроты в просвете бронхов: возникает затрудненное свистящее дыхание с удлиненным выдохом, кашлем, ощущением заложенности в груди. Причиной обострения астмы может быть воздействие аэроаллергенов жилищ, экзогенных аллергенов, пищевых, лекарственных аллергенов, инфекционных агентов, поллютантов. У ряда больных может играть роль психологический дистресс.

При легком обострении астмы общее состояние детей, как правило, не нарушено. В легких обычно прослушиваются сухие хрипы в небольшом количестве, отмечается небольшое удлинение выдоха, одышка незначительная, втяжение межреберных промежутков едва заметно.

При обострении астмы *средней тяжести* у больных при аускультации прослушиваются свистящие хрипы по всему полю легких, видно втяжение уступчивых мест грудной клетки, продолжительность выдоха в 2 раза превышает продолжительность вдоха, частота дыхания уве-

личивается на 50%, над легкими — коробочный оттенок перкуторного звука, отмечается тахикардия, нарушение общего состояния, больные иногда принимают вынужденное положение сидя.

Тяжелое обострение бронхиальной астмы сопровождается признаками дыхательной недостаточности: цианоз носогубного треугольника, крыльев носа, мочек ушей. Свистящие хрипы в легких выслушиваются как при вдохе, так и выдохе. Наблюдается выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки, продолжительность выдоха превышает таковую вдоха более чем в 2 раза, частота дыхания увеличивается более чем на 50%, обнаруживается тенденция к повышению артериального давления, отмечается выраженная тахикардия.

Чаще всего *очень тяжелое обострение астмы (астматическое состояние)* является следствием несвоевременного и неадекватного состоянию ребенка лечения. Причиной его могут быть также контакт больного с причинно-значимыми аллергенами, наложение острой респираторной вирусной инфекции, резкое ухудшение экологической ситуации, быстрая отмена или снижение дозы ГКС, присоединение бронхолегочной инфекции. Ведущие диагностические критерии астматического состояния: некупирующееся обострение бронхиальной астмы более 6–8 ч, отсутствие должного эффекта ингаляционных бронхоспазмолитиков симпатомиметического ряда, выраженное нарушение дренажной функции легких — неотхождение мокроты, признаки дыхательной недостаточности.

Стадия относительной компенсации астматического состояния представляет собой затянувшийся тяжелый приступ бронхиальной астмы с гипоксемией (PaO_2 55–60 мм рт. ст.), нередко гиперкапнией (PaCO_2 60–65 мм рт. ст.) и респираторным алкалозом. У ряда больных обнаруживается респираторный или метаболический ацидоз.

В стадии нарастающей дыхательной недостаточности (синдром молчания легких) при астматическом состоянии вследствие тотальной обструкции бронхов осла-

бляются, а в последующем исчезают дыхательные шумы вначале в отдельных сегментах легких, затем в долях его и целом легком. Развиваются диффузный цианоз, сердечно-сосудистая недостаточность с падением артериального давления. Обнаруживаются гипоксемия (PaO_2 50–55 мм рт. ст.), гиперкапния (PaCO_2 65–75 мм рт. ст.), метаболический ацидоз.

При продолжающемся ухудшении состояния больных может быть глубокая дыхательная недостаточность с отсутствием дыхательных шумов в легких, адинамией, последующей потерей сознания и судорогами, асфиксией.

У больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы признаками выраженной дыхательной недостаточности с угрозой жизни больного являются: участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, парадоксальный пульс, падение систолического АД на 12% и более при вдохе, гиперинфляция грудной клетки, признаки усталости дыхательной мускулатуры, снижение показателей ОФВ₁, ПСВ до менее 40% должных величин. Более быстрое развитие приступа астматического удушья происходит в случаях, когда он — одно из проявлений системной аллергической реакции при контакте с причинно-значимыми аллергенами.

В оценке состояния больного может быть использовано определение насыщения кислородом крови: этот показатель менее 92% свидетельствует о тяжелом обострении бронхиальной астмы. Наличие гипоксемии и гиперкапнии при исследовании капиллярной или артериальной крови указывает на тяжелую обструкцию бронхов.

При тяжелом обострении астмы целесообразно рентгенографическое исследование легких, иногда при этом выявляют ателектаз, пневмомедиастинум, воспалительный процесс.

Терапия острой бронхиальной астмы. Терапию обострения бронхиальной астмы проводят с учетом ее тяжести и проводившегося ранее лечения. Тщательно собирая анамнез, выясняют причины обострения болезни, пре-

параты, ранее использовавшиеся при обострении астмы. Терапия направлена на восстановление бронхиальной проходимости при обострении астмы у детей.

Для лечения обострений бронхиальной астмы в настоящее время используются:

- бронхоспазмолитики (β_2 -адреномиметики, м-холиноблокаторы, препараты теофиллина, комбинированные бронхоспазмолитические препараты);
- глюкокортикостероиды (системные, ингаляционные);
- муколитические фармакологические средства.

В лечении острой бронхиальной астмы препаратами первой линии являются ингаляционные бронхоспазмолитики, среди них ведущее место принадлежит агонистам β_2 -адренергических рецепторов с мощным быстро наступающим бронходилатирующим действием. β_2 -агонисты показаны практически всем больным с обострением бронхиальной астмы. Помимо бронходилатирующего действия они тормозят высвобождение из тучных клеток медиаторов аллергического воспаления и способствуют усилению мукоцилиарного транспорта. Для купирования обострения бронхиальной астмы доставлять их в дыхательные пути можно с помощью дозирочных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), спейсеров, дозирочных порошковых ингаляторов (ДПИ), дозирочных аэрозольных ингаляторов, активируемых вдохом, небулайзеров. В табл. 10 представлены селективные β_2 -агонисты адренергических рецепторов, вводимые в дыхательные пути с помощью дозирочных аэрозольных ингаляторов, порошковых ингаляторов, небулайзеров.

Купировать приступ бронхиальной астмы у детей можно начинать с селективных β_2 -агонистов быстрого действия с помощью дозирочных аэрозольных ингаляторов, содержащих сальбутамол и фенотерол (Беротек Н). Действуют указанные препараты уже через 15–20 минут. В большинстве случаев 1–2 ингаляционные дозы β_2 -агонистов позволяют купировать приступ астмы

Таблица 10

**Ингаляционные β_2 -агонисты для купирования
обострения бронхиальной астмы у детей
и подростков**

| Препарат | Доза |
|---|--|
| <i>Дозировочные аэрозольные ингаляторы</i> | |
| Сальбутамол/вентолин | 100 мкг |
| Саламол Эко Легкое дыхание (ДАИ, активируемый вдохом) | 100 мкг |
| Беротек Н | 100 мкг |
| <i>Дозировочные порошковые ингаляторы</i> | |
| Вентолин, вентодиски с пудрой для порошкового ингалятора Дискхалер | 200 мкг |
| Сальбен, порошковый ингалятор Циклохалер | 250 мкг |
| Сальгим, порошковый ингалятор Циклохалер | 250 мкг |
| <i>Небулайзерная терапия раствором β_2-агонистов</i> | |
| Сальбутамол/вентолин при приступе: легком | 0,1 мг/кг или 0,02 мл/кг, минимальная доза 1,25 мг |
| средней тяжести | 0,15 мг/кг, но не более 5 мг |
| тяжелом | 0,15 мг/кг (минимальная доза 2,5 мг), при необходимости каждые 20 мин, 3-кратное введение в течение часа, затем в дозе 0,15–0,3 мг/кг каждые 1–4 ч или 0,03 мл/кг при максимальной разовой дозе 5 мг |
| Сальгим | 2,5–5 мг |
| Беротек*: дети до 6 лет (масса тела менее 22 кг) | 50 мг/кг на ингаляцию (0,25–1 мг, 5–20 капель) |
| дети 6–12 лет (масса тела 22–36 кг) | 0,25–0,5 мг (0,25–0,5 мл, 5–20 капель), при тяжелом приступе – 1 мл (1 мг – 20 капель) на прием, до 4 ингаляций в сутки |
| дети старше 12 лет | 0,5–1 мг (0,5–1 мл), в тяжелых случаях 1–1,25 мл (1–1,25 мг, 20–25 капель) на прием, до 4 ингаляций в сутки |

Примечание: * разовую дозу Беротека растворяют в 2–4 мл физиологического раствора.

и восстановить бронхиальную проходимость. Саламол Эко Легкое дыхание является активируемым вдохом дозированным аэрозольным препаратом, что делает его более доступным для детей с тяжелой обструкцией бронхов.

Повышают эффективность ингаляций β_2 -агонистов при обострении астмы у детей в возрасте до 5 лет спейсеры и бибихалеры. Преимуществом спейсеров как средств доставки в дыхательные пути селективных β_2 -агонистов является простая ингаляционная техника, которая не требует четкой координации вдоха и высвобождения лекарственного соединения.

Порошковые ингаляторы содержат β_2 -агонисты в виде пудры, которая доставляется в дыхательные пути с помощью специальных ингаляционных устройств (дискхалер, циклохалер, изихейлер). Порошковые дозирочные ингаляторы содержат Вентолин (вентодиски), Сальбен, Сальгим. Преимущество порошковых ингаляторов состоит в том, что при их использовании требуется меньшая координация дыхания, не требуется задержки вдоха для ингаляции. К недостаткам порошковых ингаляторов относится возможность отложения сухой пудры на задней стенке глотки, что может быть причиной першения в горле. У детей и подростков с легким обострением астмы достаточно эффективна одна доза ингаляционного β_2 -агониста. При среднетяжелом и тяжелом обострении астмы может возникать необходимость повторных ингаляций β_2 -агонистов.

В связи с тем, что часть сухого порошка, доставляемого порошковыми ингаляторами, оседает в верхних дыхательных путях и не доходит до нижних, отпускаемая этими ингаляционными устройствами доза β_2 -агонистов выше дозы, отпускаемой аэрозольными ингаляторами.

В терапии острой бронхиальной астмы у детей и подростков широко используется небулайзерная терапия селективными β_2 -агонистами [59]. Небулайзерная терапия раствором β_2 -агонистов показана, прежде всего, при приступе бронхиальной астмы у детей раннего возраста

и при тяжелом обострении астмы у детей и подростков. Для оказания неотложной помощи детям с бронхиальной астмой небулайзерную терапию раствором β_2 -агонистов можно проводить в условиях стационара, отделениях интенсивной терапии и реанимации, в машине скорой помощи, пункте неотложной терапии поликлиники, домашних условиях.

Небулайзеры генерируют наиболее оптимальные для проникновения в нижние дыхательные пути аэрозоли с диаметром частиц 2–5 мкм. Небулайзерная терапия делает возможным использовать более высокие дозы препарата, обеспечивает непрерывную передачу аэрозоля с мелкодисперсными частицами, способствуя достижению быстрого и значительного улучшения состояния больных.

Для небулайзерной терапии при острой бронхиальной астме в настоящее время используются растворы таких селективных β_2 -агонистов, как Вентолин-небулы, Сальгим, Беротек (фенотерол).

При легком и среднетяжелом приступе бронхиальной астмы лечение начинают с ингаляции одной дозы препарата, повторно ингалируют β_2 -агонист только в случае неполного купирования приступа астмы. Для купирования тяжелого приступа у детей и подростков возможны два подхода к небулайзерной терапии. При первом проводят 3 ингаляции β_2 -агониста с интервалом между ними в 20 мин. В последующем ингаляции проводят каждые 4–6 ч до полного восстановления бронхиальной проходимости. Второй подход предусматривает непрерывное ингалирование лекарственного препарата и предпочтителен для небулайзерной терапии во время пребывания больного в реанимационном отделении при тщательном наблюдении за его состоянием.

Показанием для небулайзерной терапии селективными β_2 -агонистами у детей и подростков является также недостаточная эффективность дозированных аэрозольных ингаляторов и клиническая картина астматического состояния.

Жидкий сальбутамол (Вентолин-небулы, Сальгим) ингалируют больным с обострением бронхиальной астмы через небулайзер неразведенным. В случае необходимости продолжительного (более 10 мин) применения сальбутамол можно развести физиологическим раствором. Более длительную (в течение 24–48 ч) небулайзерную терапию жидким сальбутамолом проводят детям с тяжелым обострением бронхиальной астмы в суточной дозе 0,6–0,8 мг/кг. Бронходилатирующее действие сальбутамола при введении его через небулайзер проявляется чаще всего через 4–5 мин и достигает максимума к 40–60-й минуте, продолжительность терапевтического эффекта составляет 4–5 ч.

Разовая доза жидкого Беротека ингалируется через небулайзер в 2–4 мл физиологического раствора в течение 5–10 мин.

При применении высоких доз β_2 -агонистов для небулайзерной терапии возможны побочные явления в виде тахикардии, аритмии, мышечного тремора, головокружения, повышения артериального давления, головной боли, боли в сердце, потливости, гипокалиемии.

У детей и подростков с легким и среднетяжелым приступом астмы, а также в случае невозможности ингаляции β_2 -агониста у детей раннего возраста возможно назначение β_2 -агонистов внутрь. С этой целью используют таблетированные формы (сальбутамол) и сиропы (Аскорил, кленбутерол).

Противопоказанием для применения β_2 -агонистов у больных бронхиальной астмой являются гиперчувствительность к препаратам данного ряда, пороки сердца, гипертрофическая обструкционная кардиомиопатия, тахикардия, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, глаукома. У отдельных больных при лечении β_2 -агонистами возможны кашель, тошнота, высыпания на коже, крапивница и ангиоотек, задержка мочи. При указанных побочных явлениях лечение этими препаратами должно быть отменено.

Устранить обострение бронхиальной астмы у детей и подростков можно или только м-холиноблокаторами (Атровент), или их комбинацией с β_2 -агонистами (Беродуал).

Атровент (ипратропия бромид), блокируя м-холинорецепторы, снижает влияние парасимпатической нервной системы на дыхательные пути, оказывает бронходилатирующее действие на уровне бронхов среднего и крупного калибра и уменьшает секрецию слизистых желез. Для купирования приступа бронхиальной астмы могут быть использованы дозирочный аэрозольный ингалятор, содержащий Атровент (ипратропия бромид 20 мкг в одной ингаляционной дозе) и раствор Атровента для небулайзерной терапии (ипратропия бромид по 250 мкг в 1 мл). Атровент в виде дозированного аэрозоля назначается по 2–3 ингаляционные дозы (20 мкг в одной дозе) 3–4 раза в сутки.

Атровент обладает низкой биодоступностью, что обуславливает его хорошую переносимость, применяется у детей с астмой как дополнительное средство в случае неэффективности или при непереносимости β_2 -агонистов. Применение Атровента может быть эффективным при обострении астмы, вызванной вирусной или бактериальной инфекцией, рефлекторного генеза. У детей раннего возраста ипратропия бромид влияет на контроль бронхиальной астмы лишь незначительно.

Для снятия обострения бронхиальной астмы у детей может быть использован Беродуал, в состав которого входит фенотерол (Беротек) и ипратропия бромид (Атровент). Применение ипратропия бромида в комбинации с β_2 -агонистами в лечении детей с обострением астмы в отделении неотложной помощи способствует улучшению функции дыхания, уменьшает время выполнения и число ингаляций, сокращает частоту последующих обращений. В обзорном исследовании у детей до двухлетнего возраста не был доказан достоверный эффект аэрозоля ипратропия бромида как антихолинергического препарата

(или м-холиноблокатора), но отмечался эффект комбинации инратропия бромида и β_2 -агониста. По данным систематического обзора 13 рандомизированных контролируемых исследований (дети с бронхиальной астмой в возрасте от 18 мес. до 17 лет), при тяжелых приступах астмы применение нескольких ингаляций инратропия бромида в сочетании с β_2 -агонистом (например, фенотеролом) улучшает показатель ОФВ₁ и снижает частоту госпитализаций в большей степени, чем монотерапия β_2 -агонистом. У детей с легкими и среднетяжелыми приступами эта терапия также улучшала показатели респираторной функции. В связи с этим ингаляция инратропия бромида рекомендуется у детей с обострением бронхиальной астмы, особенно при отсутствии положительного эффекта после начального использования ингаляционных β_2 -агонистов. Согласно рекомендациям GINA (2014) и российской национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012), фиксированная комбинация фенотерола и инратропия бромида (Беродуал) является препаратом выбора в терапии обострений, хорошо зарекомендовавшим себя у детей начиная с раннего возраста. При одновременном применении двух активных веществ расширение бронхов происходит путем реализации двух разных фармакологических механизмов, таких как комбинированное спазмолитическое действие на бронхиальные мышцы и уменьшение отека слизистой оболочки. Для эффективного бронхолитического действия при использовании указанной комбинации требуется более низкая доза β -адренергического препарата, что позволяет максимально уменьшать количество побочных явлений и подбирать режим дозирования индивидуально для каждого ребенка [60].

Беродуал выпускается в виде дозирочного аэрозольного ингалятора и раствора для небулайзерной терапии. Одна ингаляционная доза Беродуала, высвобождаемая из ингалятора, содержит 50 мкг фенотерола и 20 мкг инратропия бромида. Для небулайзерной терапии используют раствор Беродуала во флаконах, в 1 мл раствора содер-

Таблица 11

**Разовые дозы Атровента и Беродуала
для небулайзерной терапии**

| Препарат | Разовая доза и кратность применения |
|--------------------------------|--|
| <i>Атровент:</i> | |
| до 6 лет | 125–250 мкг (10–20 капель) 3–4 раза в сутки |
| 6–14 лет | 250 мкг (20 капель) 3–4 раза в сутки |
| старше 14 лет | 250–500 мкг на ингаляцию 3–4 раза в сутки |
| <i>Беродуал:</i> | |
| до 6 лет | 0,5 мл (10 капель) на одну ингаляцию или 25 мкг ипратропия бромид и 50 мкг/кг фенотерола гидрохлорида, но не более 0,5 мл (10 капель) 3–4 раза в сутки |
| 6–14 лет (масса тела 22–44 кг) | 0,5–1 мл (10–20 капель) на одну ингаляцию |

жится 20 капель (500 мкг) фенотерола и 250 мкг ипратропиума бромид. Дозу Беродуала разводят в 2–3 мл физиологического раствора. В случае недостаточности терапевтического эффекта целесообразна повторная ингаляция Беродуала (табл. 11).

При применении антихолинергических препаратов может возникать побочное действие в виде сухости во рту, нарушения аккомодации. Ипратропия бромид с большой осторожностью применяют при закрытоугольной глаукоме.

При тяжелом приступе астмы у детей и подростков в случае недостаточности лечения ингаляционными спазмолитиками применяется комбинированная небулайзерная терапия раствором сальбутамола или Беродуала с суспензией Пульмикорта — препарата, разработанного на основе будесонида и обладающего высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам. Суспензия Пульмикорта применяется у детей начиная с 6-месячного возраста. В табл. 12 представлены суточные дозы будесонида (Пульмикорта) в суспензии для небулайзерной терапии детям с бронхиальной астмой.

Таблица 12

**Рекомендуемые суточные дозы суспензии
будесонида (Пульмикорта) для небулайзерной
терапии (GINA)**

| Препарат | Низкая доза | Средняя доза | Высокая доза |
|------------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| Будесонид (Пульмикорт) в суспензии | 500 мкг | 1000 мкг | 2000 мкг |

Небулайзерная терапия Пульмикортом в виде суспензии широко применяется для купирования острой бронхиальной астмы как альтернатива системных ГКС. У тяжелых больных в случае необходимости может проводиться одновременно небулайзерная терапия Пульмикортом в виде суспензии и системных ГКС.

При лечении Пульмикортом в виде суспензии дозу его устанавливают индивидуально. Детям до 6 лет его начальная доза составляет 250–500 мкг/сут, 6–10 лет — 500–750 мкг/сут, детям старшего возраста — 750–1000 мкг/сут. Поддерживаемая доза Пульмикорта в виде суспензии — 250–2000 мкг/сут. Когда рекомендуемая доза не превышает 1000 мкг/сут, ее можно ввести одномоментно, дозу 250 мкг (1 мл) разбавляют физиологическим раствором до 2 мл. Терапевтический эффект суспензии препарата проявляется через несколько часов. При необходимости дополнительного терапевтического эффекта суточная доза Пульмикорта может быть увеличена.

При комбинированной небулайзерной терапии бронхоспазмолитиками и Пульмикортом вначале ингалируют бронхоспазмолитик, а затем суспензию Пульмикорта.

В случае тяжелого приступа бронхиальной астмы возможно провести короткий курс лечения преднизолоном внутрь продолжительностью два-семь дней. Преднизолон назначают детям до 1 года — 2 мг/кг/сут, 1–5 лет — 20 мг/сут, старше 5 лет — 40–60 мг/сут. До выведения больного из приступа бронхиальной астмы указанные дозы преднизолона равномерно распределяются в течение суток.

После выведения больного из приступа отмену преднизолона начинают с уменьшения вечерней дозы препарата.

При остро возникшем тяжелом приступе бронхиальной астмы с быстро нарастающей дыхательной недостаточностью, наряду с ингаляционной терапией селективными β_2 -агонистами, следует парентерально ввести глюкокортикостероиды в разовой дозе преднизолона 1–2 мг/кг, метилпреднизолона — 1–2 мг/кг, гидрокортизона — 5–7 мг/кг, бетаметазона — 0,125 мг/кг, триамцинолона — 0,3 мг/кг, дексаметазона — 0,3 мг/кг.

Первичная помощь на амбулаторном этапе детям с легким и среднетяжелым приступом бронхиальной астмы:

- ингаляция β_2 -адреномиметика быстрого действия со спейсером большого объема (лицевой маской у детей раннего возраста) или через небулайзер;
- при недостаточности эффекта β_2 -адреномиметиков быстрого действия добавление ингаляции ипратропия бромида или ингаляции Беродуала;
- при недостаточном эффекте бронхоспазмолитиков в течение 12 ч — небулайзерная терапия Пульмикортом по 250 мкг 2 раза в сутки в комбинации с Беродуалом через небулайзер или короткий курс лечения преднизолоном перорально в течение 2–3 сут (детям до 1 года — 1–2 мг/кг/сут, 1–5 лет — 15–20 мг/сут, 5–15 лет — 40 мг/сут).

Терапия тяжелых обострений бронхиальной астмы у детей: помимо лечения ингаляционными бронхоспазмолитиками, ингаляции суспензии Пульмикорта 500 мкг 2 раза в сутки или перорального приема глюкокортикостероидов, следует ввести глюкокортикостероиды и парентерально. Дети и подростки с тяжелым обострением астмы подлежат обязательной госпитализации в стационар.

Факторы высокого риска тяжелых обострений астмы у детей:

- наличие в анамнезе тяжелых обострений астмы, по поводу которых проводилась ИВЛ;

- обращение в течение последнего года за неотложной помощью или госпитализация больного по поводу астмы;
- недавняя отмена пероральных ГКС, неоправданно быстрая отмена ингаляционных ГКС;
- неадекватная тяжести болезни базисная (противовоспалительная) терапия;
- повышенная (более 6 раз в сутки) потребность в ингаляционных β_2 -агонистах.

В случае неадекватности лечения ингаляционными β_2 -агонистами при тяжелом обострении астмы детям в стационаре проводится инфузионная терапия эуфиллином и глюкокортикостероидами.

Внутривенно капельно вводят эуфиллин (2,4% раствор) из расчета 5–7 мг/кг больным, которым до его назначения терапия препаратами теофиллинового ряда не проводилась. В тех случаях, когда ребенок получал лечение препаратами теофиллина, доза эуфиллина для внутривенного капельного введения снижается до 4 мг/кг. Эуфиллин вводят внутривенно капельно в 150–200 мл физиологического раствора в течение 35–40 мин. В последующем режим дозирования составляет 0,65 мг/кг/ч детям с массой тела до 10 кг и 0,9 мг/кг/ч детям с массой тела более 10 кг под контролем переносимости препарата, при этом учитывают частоту дыхания и сердечных сокращений, величину АД. При инфузионной терапии эуфиллином желательно определять концентрацию теофиллина в сыворотке крови, которая не должна превышать 15–20 мкг/мл.

Одновременно внутривенно струйно или капельно вводят преднизолон в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 6 ч. Допускается лечение и другими ГКС-препаратами в эквивалентных дозах с учетом их переносимости и эффекта. Эквивалентными 7 мг преднизолона являются 35 мг гидрокортизона, 5 мг триамцинолона и 1 мг дексаметазона.

Инфузионную терапию продолжают до полного снятия симптомов обострения бронхиальной астмы. При ин-

фузионной терапии физиологический раствор вводят из расчета 1 мл/кг в первый час и по 50–80 мл/кг в сутки в зависимости от возраста ребенка.

Тяжелое обострение бронхиальной астмы с признаками дыхательной недостаточности требует кислородотерапии.

В случае быстрого нарастания дыхательной недостаточности и угрозы жизни больного троекратно с интервалом 10–15 мин подкожно вводят 0,01 мг (0,1 мл) адреналина, но не более 0,3 мл. Одновременно ингалируют 40% кислород.

Признаки угрозы асфиксии, остановка дыхания являются показанием для ИВЛ. Прямые показания для ИВЛ у больных с астматическим статусом:

- 1) апноэ на высоте приступа бронхиальной астмы;
- 2) нарастание тяжести астматического статуса, несмотря на интенсивную терапию; $PaCO_2$ выше 60 мм рт. ст.;
- 3) нарастание симптомов поражения ЦНС в виде заторможенности, гинорефлексии, типичная картина гипоксической комы;
- 4) нарастающее утомление и истощение дыхательной мускулатуры, неэффективность самостоятельного дыхания;
- 5) прогрессирование гипоксемии — снижение PaO_2 в артериальной крови ниже 60 мм рт. ст. при максимальной концентрации кислорода во вдыхаемом газе.

Факторы, предрасполагающие к астматическому состоянию у детей:

- 1) бронхолегочная инфекция;
- 2) недостаточный объем медицинской помощи в начале обострения астмы, запоздалое назначение глюкокортикостероидной терапии;
- 3) длительное необоснованное применение ингаляционных β_2 -агонистов;

- 4) высокий уровень сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам, способствующий системным аллергическим реакциям и в том числе тяжелому обострению астмы по типу анафилактической асфиксии при контакте с аллергенами;
- 5) поздняя госпитализация больных при тяжелом обострении бронхиальной астмы.

В развитии астматического статуса наряду с аллергическим воспалением дыхательных путей, отеком слизистой оболочки, гиперсекрецией слизи, важную патогенетическую роль играет блокада β_2 -адренорецепторов, выраженная гипоксия тканей. При тяжелом обострении в виде тяжелого приступа и астматического статуса, гипервентиляция ведет к дегидратации и гиповолемии со сгущением мокроты в бронхах, образованием плотных пробок из сгустков мокроты, нарастанием бронхиальной непроходимости, обструкции периферических бронхов, что обуславливает выраженные нарушения микроциркуляции, респираторный и метаболический ацидоз. Дегидратация и гиповолемия развиваются у всех детей с астматическим статусом. Косвенно их наличие подтверждает увеличение дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) при увеличении показателей гематокрита. PaO_2 в крови из лучевой артерии у больных с астматическим статусом III стадии составляет 36,5 мм рт. ст. При астматическом статусе у детей развивается смешанный ацидоз и гиперкапния.

Для интенсивной терапии детей с астматическим статусом необходим доступ к венозному руслу (катетеризация центральных вен) и интенсивное наблюдение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Интенсивное наблюдение включает:

- исследование напряжения CO_2 и рН несколько раз в сутки, определение PaO_2 в артериальной крови;
- контроль гематокрита несколько раз в сутки;
- определение почасового диуреза;
- контроль гемодинамики: определение частоты сердечных сокращений, артериального давления;

- динамический контроль центрального венозного давления.

Терапия детей и подростков с астматическим статусом направлена на восстановление проходимости дыхательных путей, снятие бронхоспазма, снижение вязкости и объема секрета, уменьшение отека слизистой оболочки, поддержание жизненно важных функций организма. Последовательность терапевтических мер определяется состоянием больного. В случае угрозы асфиксии лечение начинают с эндотрахеальной интубации и ИВЛ в отделении реанимации и интенсивной терапии. Проводится инфузионная терапия эуфиллином и ГКС, небулайзерная терапия раствором салбутамола, оксигенотерапия.

С целью восполнения потерь жидкости вследствие гипервентиляции, приводящей к дегидратации и гиповолемии, при астматическом состоянии парентерально вводят жидкости — физиологический раствор, 5 или 10% раствор глюкозы, солевые растворы «Дисоль», «Трисоль». При этом используют метод гемодилюции, основанный на снижении показателей гематокрита путем проведения инфузионной терапии этими растворами [61]. Инфузионная терапия указанным методом способствует улучшению реологических свойств и вязкости крови, снижению периферического сопротивления кровотоку, облегчению работы сердца, нормализации микроциркуляции. Разовое количество жидкости для инфузионной терапии составляет 10–12 мл/кг, суточное количество ее может достигать до 50 мл/кг. Инфузионная терапия в режиме гемодилюции у детей может сопровождаться самопроизвольным отхождением трахеобронхиального секрета.

Астматический статус может сопровождаться сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу, когда целесообразно лечение сердечными гликозидами парентерально (строфантин, коргликон). При лечении этими препаратами следует контролировать уровень калия в крови из-за нередкой при этих состояниях гипокалиемии. Гипокалиемию устраняют препаратами калия внутрь (па-

нангин, аспаркам) или введением их парентерально (4% раствор хлорида калия или панангин).

Отхождению густой вязкой мокроты в просвете бронхов способствуют ингаляции 2–4 мл физиологического раствора через небулайзер до 4 раз в день, применение муколитических препаратов: амброксола (Лазолван), бромгексина, ацетилцистеина (АЦЦ, Флуимуцил), карбоцистеина (Мукодин), вибрационный массаж. Лазолван способствует улучшению мукоцилиарного клиренса и отхождению мокроты.

Антибактериальная терапия детям с обострением бронхиальной астмы проводится при наличии очагов инфекции в дыхательных путях, ЛОР-органах, микоплазменной и хламидийной инфекции. Чаще всего используют макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин, джозамицин).

В случае ателектаза у детей с тяжелым обострением бронхиальной астмы выздоровление может быть ускорено лечебной бронхоскопией.

По выведению из тяжелого состояния и восстановлению бронхиальной проходимости дети для продолжения лечения переводятся в соматическое отделение, где им проводят базисную терапию: ингаляционные ГКС или комбинированная терапия ингаляционными ГКС и β_2 -агонистами пролонгированного действия. По показаниям лечение может быть дополнено антагонистами лейкотриеновых рецепторов и пролонгированных теофиллинов. После выписки из стационара указанное лечение продолжается амбулаторно под наблюдением педиатра и аллерголога.

6.2. Базисная терапия

Бронхиальная астма у детей — аллергическое заболевание, в основе которого лежит иммунное воспаление дыхательных путей. Атопия и IgE-опосредованные аллергические реакции играют ведущую роль в развитии бронхиальной астмы в детском возрасте. Иммунное воспаление дыха-

тельных путей является патогенетической основой бронхиальной гиперреактивности, обструкции бронхов и клинических проявлений астмы.

Воздействие аллергенов и неспецифических факторов на дыхательные пути индуцирует в сенсibilизированном организме острые реакции в виде бронхоспазма, отека, гиперсекреции слизи, обструкции бронхов с последующим формированием структурно-морфологических изменений в дыхательных путях.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание, склонное к рецидивирующему течению. Тяжелое обострение астмы может угрожать жизни больного.

Определение бронхиальной астмы как аллергической воспалительной болезни обуславливает соответствующий подход к ее лечению. Патогенетическую основу бронхиальной астмы у детей составляет аллергическое воспаление дыхательных путей. Противовоспалительная терапия направлена на его устранение противовоспалительными средствами, достижение полного контроля над течением астмы и поддержание устойчивой клинической ремиссии болезни. Для указанной цели необходимы:

- элиминация причинно-значимых аллергенов и предотвращение контакта с вызывавшими обострение болезни неспецифическими факторами;
- противовоспалительная терапия изолированная или в комбинации с другими противоастматическими препаратами;
- анти-IgE-терапия для достижения контроля за течением тяжелых форм атоической астмы;
- реализация образовательных программ для родителей и детей старшего возраста.

Элиминация триггерных факторов. В домашних условиях из окружающей среды элиминируются прежде всего причинно-значимые, вызывавшие обострение бронхиальной астмы аллергены. Чаще всего это аллергены домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, спор плесневых грибов, тар-

канов, домашних животных, птиц. Поскольку причиной приступов астмы могут быть эпидермальные (перхоть и шерсть животных, перья птиц и частички насекомых) аллергены, следует устранять из жилых помещений домашних животных, птиц, принять соответствующие меры для устранения тараканов. Для снижения контакта с аллергенами домашней пыли и содержащихся в ней микроклещей нужно регулярно проводить в квартире влажную уборку с применением пылесоса и удалением пыли. При наличии у больных сенсibilизации к плесневым грибам, повышенной влажности в жилых помещениях (вследствие протечки) их следует устранять, а при наличии очагов плесени на стенах — проводить ремонт квартиры.

В сезон цветения причинно-значимых растений целесообразно ограничить прогулки на улице; снижению концентрации пыльцы в жилых помещениях может способствовать кондиционирование воздуха. При наличии в анамнезе указаний на связь обострений астмы с приемом определенных продуктов необходимо исключить их из питания.

Назначая терапию, важно учитывать переносимость лекарственных средств. При непереносимости медикаментозных препаратов, и в том числе лекарственной аллергии, и связи обострения астмы с определенными медикаментозными средствами не следует их применять. Важно учитывать и то обстоятельство, что при непереносимости аспирина детям с астмой не следует назначать и другие нестероидные противовоспалительные препараты.

Известно негативное влияние курения в семье на течение астмы у детей. Табачный дым увеличивает продукцию IgE и повышает гиперреактивность бронхов. В связи с этим прекращение курения в семье является важным фактором для достижения полного контроля болезни.

Терапия, направленная на достижение и поддержание контроля бронхиальной астмы. Поскольку патогенетическую основу бронхиальной астмы у детей составляет воспаление дыхательных путей, контроль за ее течением

может быть достигнут противовоспалительной терапией ингаляционными ГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, длительно действующими β_2 -агонистами, препаратами теофиллина длительного действия, кромоном.

В лечении астмы в детском возрасте применяется ступенчатый подход — увеличение объема терапии при нарастании степени тяжести болезни. Врач, лечащий больного, может сразу назначить максимальный объем терапии или увеличивать его постепенно до достижения терапевтического эффекта. В обоих случаях при сохранении достигнутой клинической ремиссии на протяжении 3 мес. может быть поставлен вопрос о снижении объема лечения. Стратегия противовоспалительной терапии при бронхиальной астме у детей на начальном этапе определяется ее тяжестью. В последующем фармакотерапия подбирается с учетом достигнутого уровня контроля астмы.

Препараты для базисной терапии. ГКС обладают выраженной противовоспалительной активностью. Противовоспалительное и противоаллергическое их действие обусловлено способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, липидных медиаторов (простагландинов, лейкотриенов). ГКС уменьшают количество тучных клеток в тканях за счет торможения синтеза IL-3, тормозят экскрецию медиаторов эозинофилами и сам процесс участия эозинофилов в формировании аллергического воспаления за счет ингибирования синтеза IL-5 и GM-CSF и активации апоптоза эозинофилов. ГКС способны тормозить синтез GM-CSF и RANTES в эпителиальных клетках дыхательных путей и секрецию ими провоспалительных цитокинов и липидных медиаторов, а также уменьшать сосудистую проницаемость и продукцию слизи.

Ингаляционные ГКС обладают высокой противовоспалительной активностью, хорошей переносимостью, в связи с чем они находят широкое применение в лечении бронхиальной астмы у детей. В настоящее время используются ингаляционные ГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, будесонид для ингаляций через небулайзер,

циклесонид, флутиказона пропионат ГФА, мометазона фуруат. Они отличаются друг от друга по своим физико-химическим свойствам, определяющим их противовоспалительное действие. Ингаляционные ГКС обладают такими свойствами, как высокое сродство с глюкокортикостероидными рецепторами, достижение высоких и продолжительно сохраняющихся терапевтических концентраций в тканях при местном применении, быстрая инактивация препарата за счет биотрансформации в печени после системного всасывания.

Наибольшей противовоспалительной активностью обладают флутиказона пропионат и будесонид, наибольшее сродство к рецепторам выявляется у флутиказона пропионата и будесонида. Противовоспалительная активность флутиказона пропионата выше, чем будесонида. В свою очередь противовоспалительная активность будесонида равна таковой беклометазона дипропионата. Противовоспалительная активность мометазона фуруата эквивалентна активности флутиказона пропионата и превышает таковую у беклометазона дипропионата и будесонида.

Системная активность топических ГКС связана с их фракцией, поступающей в кровоток: количество глюкокортикостероида, оседающего в полости рта, проглатываемого и всасываемого в кишечнике, а также часть препарата, поступающая в кровь из легких. В связи с этим важным фармакокинетическим свойством ГКС является биодоступность при ингаляционном и пероральном приеме (количество препарата, которое поступает в системный кровоток, в процентах к введенной дозе), клиренс (объем крови, из которого препарат выводится в единицу времени), объем распределения (характеризует липофильность соединения) и период полувыведения из крови и легких (время, необходимое для уменьшения концентрации препарата вдвое). Указанные показатели определяют терапевтический индекс ГКС — соотношение их местной противовоспалительной активности и системного действия. Селективность препарата по отношению к дыхательным

Таблица 13

Селективность ингаляционных глюкокортикостероидов [62]

| Препарат | Активность | | |
|---------------------------|------------|-----------|------|
| | местная | системная | |
| Будесонид (Пульмикорт) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Беклометазона дипропионат | 0,4 | 3,5 | 0,1 |
| Флунизолид | 0,7 | 12,8 | 0,05 |
| Триамцинолона ацетонид | 0,3 | 5,8 | 0,05 |

путям — наличие высокой местной противовоспалительной активности и низкой системной активности является основным фактором эффективности и безопасности ингаляционного ГКС (табл. 13).

Полагают, что терапевтический индекс ГКС наиболее оптимален у соединений, которые длительно сохраняются в легких после ингаляции и полностью инактивируются при поступлении в кровь [63].



Рис. 2. Механизм действия глюкокортикостероидов

На рис. 2 представлен механизм действия ГКС [64].

Беклометазона дипропионат (Бекотид, Бекломет, Альдецин, Беклат, Беклокорт, Беклазон, Бекодиск, Кленил) — глюкокортикостероидный препарат для ингаляционного применения, обладающий значительной противовоспалительной активностью при небольшом системном действии. Беклометазона дипропионат является пролекарством, которое в легочной ткани быстро превращается в беклометазона монопропионат. Суточная доза беклометазона дипропионата 200–1200 мкг в 3–4 приема.

Кленил с Джет-системой содержит в качестве действующего вещества беклометазона дипропионат. Доставку препарата составляет Джет(Jet)-система — спейсер, который повышает депозицию частиц аэрозоля в легких и снижает отложение частиц препарата в ротоглотке. Применение Джет-системы значительно повышает безопасность за счет уменьшения риска кандидоза, кашля, осиплости голоса, уменьшения риска системного воздействия. Одна ингаляционная доза препарата содержит 200 мкг или 250 мкг беклометазона дипропионата. Детям 6–12 лет назначаются 250 мкг 2 раза в сутки. Суточная доза Кленила у детей старше 12 лет при легкой астме составляет 200–600 мкг за две ингаляции, при бронхиальной астме средней тяжести — 600–1000 мкг за 2–4 ингаляции, при тяжелой астме — 1000–2000 мкг/сут за 2–4 ингаляции.

Кленил УДВ — единственный препарат на основе беклометазона дипропионата для небулайзерной терапии астмы. Выпускается в виде суспензии в ампулах, содержащих 800 мкг беклометазона дипропионата. Детям старше 6 лет назначается по половине одноразовой ампулы для небулизации в дозе 400 мкг 1–2 раза в день.

Будесонид — единственный негалогенизированный ГКС. Препарат быстро (на 90%) метаболизируется в печени и выводится из циркуляторного русла в виде неактивных продуктов обмена. В клетках будесонид образует

комплексы с жирными кислотами, которые являются внутриклеточными депо препарата.

Будесонид обладает выраженной противовоспалительной активностью, выпускается в аэрозольных упаковках. Будесонид-мите содержит в одной ингаляционной дозе 50 мкг действующей субстанции, Будесонид форте — 200 мкг. Будесонид используется для лечения астмы у детей старше 4 лет. Суточная доза препарата в зависимости от ее тяжести — 200–1200 мкг (обычно 400–800 мкг) и распределяется на 3–4 приема.

Пульмикорт представляет собой порошок будесонида, доставляемый с помощью турбухалера. Одна ингаляционная доза пульмикорта содержит 200 мкг препарата. Пульмикорт турбухалер назначают детям старше 7 лет в суточной дозе 400–800 мкг в 2–4 приема.

Для лечения обострений астмы у детей широко используется суспензия Пульмикорта на основе будесонида, выпускаемая в небулах, при этом проводится небулайзерная терапия этим препаратом. Для небулайзерной терапии в нашей стране также разрешен к применению и используется аналог Пульмикорта — Буденит Стери-Неб, суспензия для ингаляций дозированная.

У детей первых лет жизни небулайзер обеспечивает более надежную доставку препарата в дыхательные пути по сравнению с ДАИ со спейсером благодаря простой технике ингаляции, возможности доставки большей дозы препарата и получения эффекта за более короткий промежуток времени. Согласно рекомендациям российской Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012) у детей раннего возраста небулайзер может применяться и для длительной поддерживающей терапии.

Доза препарата Пульмикорт в суспензии подбирается индивидуально. При непревышении дозы 1 мг/сут всю дозу препарата вводят одновременно. При использовании препарата в более высоких дозах его рекомендуется вводить дважды. Детям в возрасте 6 мес. и старше рекомен-

дуемая начальная доза составляет 0,25–0,5 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сут. Препарат выпускается в контейнерах, содержащих суспензию Пульмикорта.

В систему кровообращения у детей попадает около 6% назначенной дозы будесонида, что примерно в 2 раза меньше, чем у взрослых. Низкий уровень будесонида в кровотоке в сочетании с высоким клиренсом на 1 кг массы и коротким периодом полувыведения позволяет использовать одинаковые дозы будесонида через небулайзер у детей дошкольного возраста и взрослых без повышения риска нежелательных побочных реакций [59].

При небулайзерной терапии Пульмикортом целесообразно определять минимально эффективную дозу. Время начала терапевтического действия после ингаляции одной дозы Пульмикорта составляет несколько часов. Максимальный терапевтический эффект достигается после нескольких недель лечения. Небулайзерная терапия Пульмикортом оказывает превентивное действие на течение бронхиальной астмы. При необходимости дополнительного терапевтического эффекта дозу Пульмикорта в виде суспензии можно увеличить.

Бенакорт — отечественный ингаляционный глюкокортикостероидный препарат на основе будесонида; препарат представляет собой порошок в ингаляторе-циклохалере, в котором содержится 400 доз будесонида. В качестве наполнителя — бензоат натрия, обладающий противогрибковой активностью. Другой формой Бенакорта является порошок для ингаляций в виде капсул (200 доз), применяется у детей старше 7 лет в суточной дозе 400–800 мкг в два приема.

Флутиказона пропионат (Фликсотид) обладает наиболее выраженной местной противовоспалительной активностью [1]. Терапия этим ингаляционным глюкокортикостероидом на протяжении 6 мес. и более дает возможность достичь контроля течения бронхиальной астмы и добиться клинической ремиссии болезни. Препарат значительно

уменьшает количество дневных и ночных симптомов, снижает вариабельность показателей ФВД. Остающаяся после ингаляции часть Фликсотид в ротоглотке затем проглатывается и после всасывания в желудочно-кишечном тракте подвергается выраженной биотрансформации в печени, резко снижающей его активность. Фликсотид выпускается во флаконах — это дозированный аэрозоль для ингаляций 60 (120) ингаляционных доз по 125/250 мкг препарата, а также в виде порошка в ротодисках, где одна ингаляционная доза препарата может содержать 50, 100, 250 и 500 мкг флутиказона пропионата. В зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы Фликсотид назначается детям старше 4 лет в суточной дозе 100–500 мкг в два приема.

Циклесонид (Альвеско) является современным экстрамелкодисперсным ингаляционным ГКС, содержит в качестве пропеллента гидрофторалкан. Средний диаметр частиц циклесонида составляет от 1,1 мкм, что позволяет достигать им мелких бронхов диаметром 2 мкм и менее. Депозиция циклесонида происходит как в центральных, так и в периферических отделах бронхов. По механизму действия циклесонид является пролекарством, которое активируется в эпителиальных клетках дыхательных путей при участии эстераз с образованием активного метаболита дезциклесонида, который имеет в 100 раз большее сродство к глюкокортикоидным рецепторам по сравнению с циклесонидом, что позволяет снизить количество местных нежелательных орофарингеальных событий.

Циклесонид и дезциклесонид являются липофильными веществами, что дает им возможность легко проникать через клеточную мембрану и связываться с внутриклеточными рецепторами. Образование конъюгатов с жирными кислотами обеспечивает продолжительное противовоспалительное действие и дает возможность назначать препарат 1 раз в день. Экстрамелкодисперсный размер частиц (1,1–2,1 мкм) циклесонида определяет его высокую легочную депозицию (52%), 55% которой распределяется

в мелких дыхательных путях. Предпочтительный размер частиц ингаляционного препарата для его равномерного распределения в крупных и дистальных бронхах для детей составляет 1,1–3 мкм. Высокая связь с протеинами, длительная денатурация в легких и быстрый клиренс снижают риск системных реакций в виде угнетения функции коры надпочечников и замедления роста детей.

Лечение циклесонидом улучшает контроль бронхиальной астмы. В международных исследованиях доказано, что циклесонид обладает высокой клинической эффективностью и минимальными системными и местными побочными проявлениями при лечении детей с астмой различной степени тяжести. Например, в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (1018 детей с персистирующей бронхиальной астмой в возрасте 4–11 лет) оценивали эффективность и безопасность препарата в дозах 40, 80 и 160 мкг 1 раз в сутки [65]. Применение циклесонида в дозах 80 и 160 мкг в течение 12 недель способствовало статистически достоверному улучшению функции легких — ОФВ₁, показателей утренней и вечерней ПСВ. Зафиксированы и снижение общего балла симптомов астмы, потребности в препаратах скорой помощи и улучшение качества жизни пациентов по сравнению с плацебо. Циклесонид в дозе 40 мкг показал статистически достоверную эффективность в отношении утренней ПСВ, симптомов астмы и качества жизни пациентов. Все три режима терапии показали хорошую переносимость и высокую безопасность, что подтверждалось отсутствием подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и изменения содержания кортизола в суточной моче [65].

Сравнительную эффективность циклесонида в дозе 60 мкг/сут (через спейсер) и будесонида 320 мкг/сут (через порошковый ингалятор) изучали в 12-недельном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с параллельными группами детей в возрасте 6–11 лет (всего 621 ребенок) с персистирующей БА.

Циклесонид оказался так же эффективным, как и будесонид в отношении симптомов астмы, функции легких, потребности в препаратах неотложной помощи и качества жизни пациентов, однако был более высоким его профиль безопасности. Он не влиял на суточную секрецию кортизола, достоверно отличаясь этим от будесонида ($p < 0,0001$), и не оказывал влияния на линейный рост ребенка ($p = 0,0025$) [66].

Для оценки влияния циклесонида на рост детей при длительном применении (1 год) проведено рандомизированное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с участием 661 ребенка в возрасте 5–8,5 лет с легкой формой персистирующей БА. Результаты исследования свидетельствуют, что длительное (12 мес.) применение циклесонида в дозах 40 и 160 мкг однократно не оказывает клинически и статистически значимого влияния на скорость роста детей по сравнению с плацебо [67].

Циклесонид выпускается в виде аэрозольных упаковок с содержанием 40, 80 и 160 мкг в 1 ингаляционной дозе. Препарат разрешен для применения у детей с 6-летнего возраста. Доза препарата в зависимости от тяжести бронхиальной астмы — 80–320 мкг.

Мометазона фуруат (Асманекс Твистхейлер) — ГКС, обладающий самой высокой аффинностью к глюкокортикостероидным рецепторам по сравнению с другими глюкокортикостероидными препаратами для ингаляционного применения при бронхиальной астме, что наряду с пролонгированным периодом полужизни положительно коррелирует с высоким уровнем терапевтической эффективности. При первом прохождении мометазона фуруат полностью метаболизируется в печени. Мометазона фуруат имеет высокую (98%) связь с белком (альбумином), что обуславливает отсутствие его свободной концентрации в плазме и связанное с этим отсутствие системного эффекта. Молекула мометазона фуруата обладает достаточно высокой липофильностью и большим объемом распреде-

ления, что при наличии высокой аффинности к глюкокортикостероидным рецепторам и почти 100% связывании с белком определяет высокую клиническую эффективность и безопасность нового ингаляционного ГКС Асманекс Твистхейлер.

Применение Асманекса изолированно или в комбинации с длительного действия β_2 -агонистами и антагонистами лейкотриеновых рецепторов у больных персистирующей астмой различной степени тяжести способствует повышению уровня контроля бронхиальной астмы. Доступность этого препарата в разных дозах (200 и 400 мкг) соответствует требованиям, предъявляемым к ступенчатой терапии астмы, и позволяет повышать дозу в случае потери ее контроля или снижать дозу при достижении стойкого контроля.

Устройство доставки Твистхейлер простое в применении, обеспечивает достаточно эффективную ингаляцию мометазона фуurato больными разного возраста и с разной силой вдоха. Преимуществом Асманекса Твистхейлер является также возможность применения препарата один раз в день, что способствует повышению приверженности больных к лечению.

Флунизолид (Ингакорт) — фторированное производное ГКС в виде капсул для ингаляционного введения. После ингаляционного применения 1 мг флунизолида биодоступность препарата составляет 40%, что связано с быстрым превращением флунизолида в дыхательных путях в гидроксиметаболиты и метаболизмом его при первичном прохождении через печень. Флунизолид не накапливается в организме. Одна ингаляционная доза содержит 250 мкг действующего вещества. Детям флунизолид назначается с 6-летнего возраста по 1–2 ингаляции 2 раза в сутки, при этом суточная доза препарата не должна превышать 1 мг.

Ингаляционные ГКС назначаются прежде всего детям с тяжелым и среднетяжелым течением бронхиальной астмы с целью достижения и поддержания ее контроля. Нами проведено исследование терапевтической эффек-

тивности ингаляционных ГКС — беклометазона динпропионата (Бекотид, Альдецин) и флунизолида (Ингакорт) у 146 детей с тяжелым (97 больных) и среднетяжелым (49 больных) течением атопической бронхиальной астмы [68]. Лечение Бекотидом получал 51 ребенок, Альдецином — 37 детей, Ингакортом — 58 больных. Применялись средненизкие дозы ингаляционных ГКС — Бекотид и Альдецин — 400 мкг/сут, Ингакорт — 500 мкг/сут и средневысокие дозы ингаляционных ГКС (Бекотид, Альдецин — 600 мкг/сут, Ингакорт — 1000 мкг/сут). Из 97 больных с тяжелым течением астмы 52 получали средневвысокие дозы ингаляционных ГКС, 45 — средние дозы. 26 больных со среднетяжелым течением астмы получали средневвысокие и 23 — средненизкие дозы. При тяжелом и среднетяжелом течении астмы положительный эффект лечения наблюдался на 5–7-й день терапии, что проявлялось уменьшением одышки, сухих хрипов и кашля, уменьшением количества используемых ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия.

При терапии ингаляционными ГКС улучшались и показатели ФВД. Нормализация показателя $ОФВ_1$ к 3-й неделе лечения была отмечена у 91,8% больных с тяжелым течением астмы и у 100% со среднетяжелым течением болезни. Показатели $МОС_{75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{25}$ нормализовались у 73,7% больных с тяжелым и среднетяжелым течением астмы, получавших средневвысокие дозы ингаляционных ГКС, и только у 28,9% больных, получавших средненизкие дозы. Через 3 месяца лечения ингаляционными ГКС частота приступов астмы уменьшилась в среднем в 3,6 раза, частота ночных симптомов — в 4,1 раза, количество ингаляций β_2 -агонистов сократилось в 2,5 раза, достоверно повысился по сравнению с исходными данными показатель $ОФВ_1$, улучшилось течение болезни. Так, если до лечения ингаляционными ГКС у 66,4% больных имело место тяжелое и у 39,6% среднетяжелое течение болезни, то под влиянием терапии ингаляционными ГКС число больных с тяжелым течением болезни уменьшилось

до 46,5%, а число больных со среднетяжелым течением астмы — до 53,9%. Ухудшение течения болезни отмечено у 19,9% больных со среднетяжелым течением астмы, лишь периодически лечившихся низкими дозами ингаляционных ГКС; улучшение течения болезни и отсутствие ее прогрессирования наблюдались у 117 детей, получавших регулярное лечение ингаляционными ГКС в адекватных дозах. Из 117 детей, регулярно получавших лечение ингаляционными ГКС, у 98 (83,8%) было тяжелое и у 19 (16,27%) среднетяжелое течение астмы. Длительность терапии ингаляционными ГКС более 5 лет была у 37 больных, 1–5 лет — у 49 больных и до 1 года — у 31 ребенка. 29 детей применяли ингаляционные ГКС периодически, в период обострения астмы (чаще осенью и зимой). Максимальная продолжительность приема препарата в группе периодически получавших ингаляционные ГКС составляла в среднем 3,5 месяца, минимальная — 3 недели. Число курсов терапии ингаляционными ГКС — 1–3. Непрерывное продолжительное лечение ингаляционными ГКС способствовало улучшению течения астмы у детей с исходно тяжелым ее течением.

Число обострений бронхиальной астмы у больных, регулярно получавших лечение ингаляционными ГКС, составляло в среднем 2,3 в год, тогда как у периодически их применявших больных оно было больше (4,2 в год). При этом у больных, регулярно применявших ингаляционные ГКС, потребность в регулярном приеме ингаляционных симпатомиметиков в период обострения составляла в среднем $0,9 \pm 0,3$ ингаляции, среди использовавших их периодически — $1,9 \pm 0,7$ ингаляций. Число госпитализаций больных по поводу обострения бронхиальной астмы, лечившихся ингаляционными ГКС регулярно, было в 2,4 раза меньше, чем среди пациентов, получавших их периодически.

Применение ингаляционных ГКС дает возможность уменьшить дозу системных ГКС или полностью их отменить. У 11 из 18 больных с глюкокортикоидзависимой

бронхиальной астмой системные ГКС удалось полностью отменить.

Минимальная поддерживающая доза ингаляционных ГКС у регулярно леченных ими 117 больных бронхиальной астмой составляла от 50 до 500–600 мкг/сут. При снижении их дозы ниже поддерживающей у 20 (17,1%) обострение астмы возникло в течение 1 недели после отмены препарата, у 26 (22,2%) — на 2–3-й неделе после снижения дозы или полной отмены глюкокортикостероида. У 51 (43,6%) ребенка обострение астмы возникало после 3-й недели (максимум через 8 недель) от начала снижения дозы или полной отмены препарата. Продолжительность эффекта последствия у детей, получавших средневысокие дозы ингаляционных ГКС, была больше, чем у больных, получавших их средненизкие дозы (соответственно 7,2 и 5,1 недели).

Регулярный прием средневысоких доз ингаляционных ГКС позволяет контролировать и поддерживать на должном уровне ОФВ₁. Наши наблюдения за 40 детьми в возрасте 2–14 лет свидетельствуют об эффективности будесонида 400–800 мкг/сут при астме среднетяжелого и тяжелого течения. Клинический эффект будесонида наступил на 4–6-й день от начала лечения. Одышка и свистящие хрипы исчезли к 10-му дню, значительно уменьшился кашель, у большинства больных отмечена нормализация ОФВ₁ и ПСВ. Через 3 месяца от начала терапии оценка состояния больных показала уменьшение частоты приступов бронхиальной астмы в месяц, количества ночных симптомов ее, а также снижение потребности в ингаляционных β_2 -агонистах. Таким образом, лечение будесонидом способствует достижению контроля над бронхиальной астмой.

Достаточно эффективно у детей применение отечественного препарата на основе будесонида — Бенакорта [69]. Лечение Бенакортом в суточной дозе 400–800 мкг продолжительностью 3–6 мес. способствует уменьшению частоты приступов астмы, нормализации к концу 2-й не-

дели от начала терапии ОФВ₁, уменьшению проявлений бронхиальной гиперреактивности.

Применение суспензии будесонида через небулайзер в суточной дозе 1–4 мг способствует уменьшению симптомов астмы у детей в дневные и ночные часы, снижению частоты ее обострений. В связи с этим продолжительная небулайзерная терапия будесонидом может быть использована с целью достижения контроля астмы. Она целесообразна у детей первых лет жизни.

Эффективным средством достижения контроля бронхиальной астмы является флутиказона пропионат (Фликсотид) [1]. Препарат достаточно эффективен при бронхиальной астме у детей в дозе 100–400 мкг/сут, значительно уменьшает количество дневных и ночных симптомов, снижает вариабельность показателей ФВД. При лечении астмы эквивалентными дозами будесонида и флутиказона пропионата отмечена более выраженная эффективность Фликсогида [70].

При исследовании терапевтической эффективности ингаляционных ГКС (Бекотида, Альдецина, Ингакорта) побочные эффекты были в виде орофарингеального кандидоза у 20,5% детей [68]. При применении указанных препаратов 3–4 раза в сутки орофарингеальный кандидоз чаще, чем при ингалировании препаратов 2 раза в сутки. Реже (в 1,9% случаев) орофарингеальный кандидоз развивается у больных, получавших ингаляционные ГКС через спейсер. У 8 детей при лечении ингаляционными ГКС отмечались преходящая дисфония и спорадический кашель.

При исследовании функционального состояния коры надпочечников установлено достоверное снижение концентрации кортизола в сыворотке крови на 2-й неделе лечения у 90% детей с тяжелым течением астмы [70]. Так, если до лечения ингаляционными ГКС уровень кортизола в сыворотке крови был равен $515,43 \pm 99,34$ нмоль/л, а на 14-й день лечения он снизился до $239,89 \pm 51,4$ нмоль/л, то через месяц от начала лечения он повысился и достигал исходного уровня.

Ингаляционные ГКС уменьшают воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и реактивность бронхов. В то же время у отдельных больных с тяжелым течением астмы они могут и не дать такого эффекта, что может быть связано с развивающейся при хронической персистирующей астме перестройкой дыхательных путей с утолщением слизистой оболочки и гипертрофией гладкомышечных волокон. Более эффективно раннее назначение ингаляционных ГКС [71–73].

В настоящее время более обоснованно и эффективно применение ингаляционных ГКС при персистирующей бронхиальной астме. С клинических позиций они показаны прежде всего больным с тяжелой и среднетяжелой астмой. Их применение при легкой персистирующей бронхиальной астме эффективно, но, по мнению ряда экспертов, нецелесообразно, поскольку ее контроль может быть достигнут и нестероидной противовоспалительной терапией, кромонами и антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Этот подход к лечению легкой бронхиальной астмы представляется целесообразным.

Терапия ингаляционными ГКС сводит к минимуму возможность их системных побочных эффектов. При продолжительном лечении их высокими дозами у отдельных пациентов могут отмечаться системные побочные эффекты. По этой причине при терапии ингаляционными ГКС целесообразно регулярно измерять рост ребенка. В Дании 10-летнее наблюдение за детьми со среднетяжелым и тяжелым течением астмы, которым проводилось лечение ингаляционными ГКС, указывает, что их раннее назначение с превентивной целью способствует улучшению легочных функций и не оказывает какого-либо существенного влияния на рост ребенка.

У детей с тяжелой и среднетяжелой астмой противовоспалительная терапия проводится ингаляционными ГКС не менее 6 мес. В табл. 14 приведены эквивалентные (равносильные) суточные дозы ингаляционных ГКС для детей с бронхиальной астмой.

Таблица 14

Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для детей с бронхиальной астмой

| Препарат | Местная | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|
| | низкая | средняя | высокая |
| Беклометазона дипропионат | 100–250 | 250–500 | > 500 |
| Будесонид | 100–200 | 200–600 | > 600 |
| Флутиказона пропионат | 100–200 | 200–400 | > 400 |
| Мометазона фураат | 100 | ≥ 200 | > 400 |
| Циклесонид | 80–160 | 160–320 | ≥ 320 |

Лечение стартовой дозой ингаляционных ГКС обычно проводится в течение 3 мес., и затем, при отсутствии симптомов астмы, их суточная доза постепенно снижается до поддерживающей, которая предупреждает обострение и сохраняет должный уровень качества жизни. Поддерживающую их дозу больные могут получать длительно, нескольких лет. Возможен подход к профилактическому лечению — повторными курсами лечения этими препаратами детей в периоды наиболее частых обострений астмы (чаще осенью и весной), с последующим постепенным снижением суточной дозы и переводом больных на лечение бронхоспазмолитиками пролонгированного действия и антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

Меньшие дозы ингаляционных ГКС применяют при лечении комбинированными препаратами, содержащими ингаляционные ГКС и длительного действия β_2 -агонисты: Серетид (комбинация флутиказона пропионата и салметерола), его аналог Тевакомб, Симбикорт (комбинация будесонида и формотерола) и Фостер (комбинация беклометазона дипропионата и формотерола).

Длительного действия β_2 -агонисты (салметерол и формотерол) обладают бронходилатирующей способ-

ностью и способны предупреждать приступы бронхиальной астмы. Их продолжительное действие при двукратном назначении обеспечивает уменьшение симптомов болезни и улучшает функции легких на протяжении 24 ч, в связи с чем продолжительное применение этих препаратов рекомендуется для превентивной терапии у детей с астмой.

Салметерол (Салметер, Серевент) обладает способностью быстро связываться с β_2 -адренорецепторами. Благодаря выраженной липофильности оставшаяся не связанной часть молекулы салметерола проникает в гидрофобную часть мембраны. Длительность действия салметерола обусловлена его прочной избирательной связью с β_2 -адренорецепторами. У детей одна ингаляционная доза салметерола приводит к длительной бронходилатации и предупреждает бронхоконстрикцию. Лечение салметеролом детей способствует уменьшению симптомов и улучшению легочных функций.

Формотерол (Форадил) является симпатомиметиком длительного действия. Длительность его бронхоспазмолитического действия составляет 8–12 ч, его максимум наблюдается через 2 ч после ингаляции препарата. Бронхоспазмолитический эффект формотерола проявляется через 10–15 мин, в связи с чем препарат может применяться для купирования приступа бронхиальной астмы. Формотерол вызывает выраженный бронхопротективный эффект в течение 12 ч.

Комбинированная терапия ингаляционными ГКС и длительного действия β_2 -агонистами считается в настоящее время более эффективным методом лечения детей с тяжелым и среднетяжелым течением астмы по сравнению с изолированным применением ингаляционных ГКС. Из этой группы препаратов в Российской Федерации используются Симбикорт, Фостер, Серетид и его аналог Тевакомб. Эти препараты применяются с целью достижения и поддержания контроля бронхиальной астмы.

Серетид выпускается в двух формах:

- порошковый ингалятор мультидиск, каждая доза которого содержит 50 мкг салметерола ксинафоата и 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата;
- дозирочный аэрозольный ингалятор (без фреона), каждая доза в котором содержит 25 мкг салметерола ксинафоата и 50, 125 и 250 мкг флутиказона пропионата.

Комплементарность действия салметерола и флутиказона пропионата определяется особенностями их действия на молекулярном уровне. ГКС снижают десенситизацию и толерантность β_2 -рецепторов и повышают синтез β_2 -рецепторов в бронхах. Пролонгированного действия β_2 -агонисты, и в частности салметерол, через механизм фосфорилирования стимулируют неактивный глюкокортикоидный рецептор, вследствие чего он становится более чувствительным к ГКС. Серетид применяется в режиме стабильного дозирования у детей с 4 лет жизни. Доза Серетида определяется возрастом ребенка и тяжестью течения астмы. Продолжительность лечения составляет 3–6 мес., с последующей терапией постоянной поддерживающей дозой препарата. Терапевтическая эффективность Серетида проявляется уменьшением симптомов и обострений бронхиальной астмы, достижением у ряда больных клинической ремиссии болезни, улучшением качества жизни больных. Отмечается хорошая переносимость препарата.

С целью превентивной терапии детей используется комбинированный препарат Симбикорт Турбухалер, в состав которого входит будесонид и формотерол. Симбикорт Турбухалер — препарат для ингаляционного применения у детей с 6 лет жизни. Больным 6–12 лет препарат назначают по 80/4,5 мкг/доза 1–2 ингаляции 2 раза в сутки. Детям 12 лет и старше назначается Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза либо Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза по 1–2 ингаляции 2 раза в сутки. При назначении Симбикорта Турбухалер следует учитывать, что этот препарат с содержанием в 1 дозе 80 мкг будесо-

нида и 4,5 мкг формотерола не показан пациентам с тяжелой бронхиальной астмой.

На фоне применения Симбикорта Турбухалера в течение 3 мес. (2 ингаляции по 80/4,5 мкг/доза 2 раза в сутки) у детей отмечается уменьшение симптомов бронхиальной астмы, урежение обострений, улучшение показателей ФВД, повышение качества жизни.

При лечении Симбикортом Турбухалером возможен гибкий регулируемый режим дозирования с увеличением дозы в период обострения (до двух ингаляций 2 раза в сутки) и снижением до поддерживающей дозы (по одной ингаляции 1 раз в сутки) при стабилизации состояния больных. Отмечается хорошая переносимость Симбикорта Турбухалера.

В 2000 г. в Италии разработана новая технология создания дозировочных аэрозольных ингаляторов — Модулит, результатом которой явилась экстрамелкодисперсная форма лекарственных препаратов величиной частиц 1,5 мкм. Технология Модулит создает равномерное распределение лекарственных веществ в легких, в том числе в их дистальных отделах, обеспечивает высокую эффективность препарата при низком содержании ингаляционных ГКС. Снижение их дозы обеспечивается за счет уменьшения нереспираторной фракции без снижения противовоспалительного действия. Технология Модулит использована для создания первой фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата и формотерола — препарата Фостер в дозировочном аэрозольном ингаляторе. Препарат Фостер представляет собой фиксированную комбинацию 100 мкг беклометазона дипропионата и 6 мкг формотерола фумарата в разовой дозе. Рекомендуется к применению у детей старше 12 лет, страдающих бронхиальной астмой, по 1–2 ингаляции 2 раза в день. Применение препарата Фостер способствует уменьшению частоты симптомов бронхиальной астмы и числа ее обострений [74]. Отмечается его хорошая переносимость.

Альтернативой комбинации ингаляционных ГКС с длительного действия β_2 -агонистами может быть их комбинация с антагонистами лейкотриеновых рецепторов и с медленно высвобождаемыми теофиллипами.

В последние годы антагонисты лейкотриеновых рецепторов стали широко использоваться в лечении бронхиальной астмы у детей. Монтелукаст натрия (Сингуляр) ингибирует цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы и подавляет тем самым бронхоспазм. Монтелукаст вызывает бронходилатацию через 2 ч после приема препарата внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную β_2 -агонистами. Может применяться у детей с 2 лет. Доза в 2–5 лет — 4 мг в жевательной таблетке, 6–14 лет — одна жевательная таблетка 5 мг в сутки. Доза для детей старше 15 лет составляет одну таблетку, покрытую оболочкой, 10 мг в сутки.

Применение монтелукаста достаточно эффективно при бронхиальной астме у детей. Препарат предупреждает дневные и ночные симптомы астмы, эффективен при аспириновой бронхиальной астме, предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, уменьшает проявления сопутствующего сезонного и круглогодичного аллергического ринита [75–77]. Монтелукаст может использоваться в качестве монотерапии для контроля легкой астмы. Монтелукаст натрия в комбинации с ингаляционными ГКС эффективен при терапии детей с тяжелой астмой и позволяет снизить дозу ГКС. Поскольку синтез цистеиниловых лейкотриенов в дыхательных путях не тормозится ГКС, назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов дает дополнительный положительный эффект. Монтелукаст может применяться на этапе отмены или уменьшения дозы ингаляционных ГКС для сохранения достигнутого контроля астмы [78]. В целом переносимость монтелукаста натрия хорошая, очень редко отмечается головная боль, тошнота.

Достаточно эффективна терапия и другим антагонистом лейкотриеновых рецепторов — аколлатом (Зафирлу-

каст). Детям до 12 лет аколлат назначается по 10 мг 2 раза в сутки, старше 12 лет — по 20 мг 2 раза в сутки. На фоне лечения аколлатом отмечается снижение частоты обострений астмы в 6 раз, уменьшение ночных симптомов астмы, улучшение показателей ФВД, уменьшение проявлений сопутствующего аллергического ринита [79]. Препарат характеризует хорошая переносимость и безопасность применения.

В лечении бронхиальной астмы у детей могут использоваться небольшие дозы медленно высвобождаемых теофиллинов. Препараты метилксантинового ряда имеют широкий спектр фармакологической активности: они ингибируют α_1 -рецепторы к аденозину, вызывая тем самым бронходилатирующий эффект, тормозят высвобождение тучными клетками медиаторов воспаления, увеличивают количество глюкокортикостероидных рецепторов, тормозят активность фосфодиэстеразы, способствуя накоплению цАМФ и расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, тормозят высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов при воздействии причинно-значимых аллергенов. Препараты метилксантинового ряда усиливают апоптоз эозинофилов, уменьшая продолжительность их жизни, и ингибируют позднюю фазу аллергической реакции.

В пролонгированных препаратах теофиллин находится в микрокапсулах либо помещен на растворимую пленку или другой инертный носитель, что обеспечивает более длительное его высвобождение. При приеме препаратов теофиллина длительного действия терапевтическая его концентрация в крови сохраняется на постоянном уровне до 12 ч. Это дает возможность применять их 2 раза в сутки, а иногда и однократно.

При бронхиальной астме у детей пролонгированные (дюрантные) формы теофиллинов могут быть рекомендованы для лечения в невысоких дозах с противовоспалительной целью и как компонент базисной терапии. У детей старше 10 лет при лечении пролонгированными теофиллинами

в течение 1–2 мес. в суточной дозе 12 мг/кг концентрация теофиллина в крови не выходила за пределы терапевтического диапазона (10–20 мкг/мл). У детей до 10 лет оптимальная суточная доза теофиллина 13–14 мг/кг [1]. При терапии дюрантными теофиллинами отмечается урежение приступов астмы, повышение толерантности к физической нагрузке, у некоторых больных удается достичь снижения дозы ингаляционных ГКС. Переносимость дюрантных теофиллинов у большинства больных хорошая. У ряда больных могут возникать побочные явления в виде тошноты, рвоты, боли в животе, которую обычно удается купировать антацидными препаратами. В единичных случаях отмечаются ухудшение сна и тахикардия, которые исчезают после отмены препарата. Лечение дюрантными теофиллинами целесообразно мониторировать определением концентрации теофиллина в крови.

У детей с тяжелым течением астмы при недостаточной эффективности терапии ингаляционными ГКС, длительного действия β_2 -агонистами подключение к терапии антагонистов лейкотриеновых рецепторов и дюрантных теофиллинов позволяет повысить эффективность терапии и достичь контроля астмы.

Кромоны — кромоглициевая кислота и недокромил натрия — способны предотвратить при контакте с причинно-значимым аллергеном бронхоспазм, раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, тормозить повышение реактивности бронхов. В то же время кромоны мало влияют на уже возникшее обострение бронхиальной астмы. Кромогликат натрия выпускается в форме дозированных аэрозолей. У детей раннего возраста применяется сочетание дозирочного ингалятора с лицевой маской и спейсером. Кромоглициевая кислота выпускается в виде 2% раствора по 2 мл для ингаляций через небулайзер. Кратность ингаляций препаратов кромоглициевой кислоты — 4 раза в день. Эффективность препарата оценивают через 4–6 нед. от начала лечения. При достижении ремиссии астмы дозу кромогликата натрия сни-

жают, в последующем его отменяют. Для базисной терапии целесообразно длительное применение препарата. При легкой астме препараты кромоглициевой кислоты назначают для профилактики сезонных (весенних) обострений и для предупреждения бронхиальной астмы при физическом напряжении. Побочные явления при лечении препаратами кромоглициевой кислоты редки, в основном это местная реакция (раздражение слизистой оболочки полости рта, верхних дыхательных путей, кашель, редко бронхоспазм). Препарат хорошо переносится. Отмечается положительный эффект кромогликата натрия в лечении нетяжелой астмы у детей [1].

Недокромил натрия способен подавлять высвобождение медиаторов воспаления из эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов. Недокромил натрия подобно кромоглициевой кислоте обладает способностью тормозить вызванный причинно-значимым аллергеном бронхоспазм, поздние аллергические реакции, снижает неспецифическую гиперреактивность бронхов, а также частоту обострений астмы [1]. Препарат выпускается в форме дозированного аэрозоля для ингаляций, применяется у детей старше 2 лет по 2 мг (1 ингаляционная доза) 2–4 раза в сутки. Отмечается его хорошая переносимость.

Кромолы эффективны при легком и в отдельных случаях при среднетяжелом течении астмы за счет стабилизирующего влияния на мембраны тучных клеток, вовлеченных в процесс аллергического воспаления.

Повышение эффективности лечения бронхиальной астмы тяжелого течения, рефрактерной к традиционной фармакотерапии, является весьма актуальной проблемой в современной педиатрии и детской аллергологии. Известно, что бронхиальная астма в детском возрасте — в большинстве случаев атопическое заболевание с IgE-опосредуемым механизмом развития лежащей в ее основе аллергической реакции. Поиски новых подходов к лечению бронхиальной астмы привели к разработке нового

метода лечения ее, обозначенного как анти-IgE-терапия, которая основана на применении препарата анти-IgE-антител — омализумаба (Ксолар). Ксолар создан на основе человеческого IgG, в который внедрен определяющий комплементарность участок мышинных анти-IgE. Омализумаб связывается с локусом молекулы IgE, который взаимодействует с рецептором для IgE, образуя комплексы, препятствующие связыванию IgE с рецепторами эффекторных клеток. Омализумаб связывает свободно циркулирующие IgE, уменьшает продукцию высокоаффинных рецепторов на мембране тучных клеток и базофилов, тем самым снижая активацию тучных клеток, прилив эозинофилов в легкие, экскрецию медиаторов, аллергическое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и обострение бронхиальной астмы [80–82]. Индивидуальную дозу Ксолара рассчитывают в начале лечения с учетом уровня общего IgE и массы пациента и вводят подкожно. Эффективность лечения оценивается не ранее чем через 8–12 нед. от начала лечения. Ксолар снижает частоту обострений астмы, госпитализаций и обращений за неотложной помощью, уменьшает объем базисной противовоспалительной терапии с достижением в большинстве случаев полного контроля болезни. После введения препарата может отмечаться головная боль, а в месте его введения — отек, эритема, зуд.

Основное показание к применению омализумаба — тяжелая бронхиальная астма у детей 6 лет и старше, рефрактерная к проводимой фармакотерапии. Сдерживает его применение высокая стоимость.

В **базисной терапии** бронхиальной астмы у детей выделяется пять ступеней. Номер каждой из них соответствует объему терапии.

Ступень 0. Соответствует хорошо контролируемой бронхиальной астме и не требующей базисной терапии.

Ступень 1. Для базисной терапии могут использоваться антагонисты лейкотриеновых рецепторов, низкие

Таблица 15

**Начальные минимальные дозы ингаляционных
глюкокортикостероидов у детей
с бронхиальной астмой***

| Препараты | Минимальная суточная доза, мкг |
|--|-----------------------------------|
| Беклометазона дипропионат ГФА | 100 |
| Будесонид | 100 |
| Будесонид (для ингаляций через небулайзер) | 250 |
| Циклесонид (Альвеско) | 80 |
| Флутиказона пропионат ГФА | 100 |
| Мометазона фуолат (Асманекс Твистхейлер) | 100 |

Примечание: ГФА — гидрофторалкановый пропеллент;

* — средние дозы препаратов в 2 раза превышают начальные, максимальные — в 4 раза.

дозы ингаляционных ГКС, при необходимости — кромоны, пролонгированные теофиллины.

Ступень 2. При неэффективности предыдущей ступени увеличивают дозу ингаляционных ГКС до средней, у детей до 5 лет добавляют 2-й препарат (антагонисты лейкотриеновых рецепторов); детям старшего возраста проводят комбинированную терапию ингаляционными ГКС и β_2 -агонистами длительного действия.

Ступень 3–4. Усиливают терапию предыдущих этапов добавлением к ингаляционным ГКС средних доз β_2 -агонистов длительного действия или антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в исключительных случаях добавляется пролонгированный теофиллин либо дозу ингаляционных ГКС увеличивают до высокой.

Ступень 5. Предназначена для больных, у которых ингаляционные ГКС в высоких дозах и дополнительные препараты неэффективны. На данном этапе рекомендуется омализумаб и применение пероральных ГКС как последняя мера лишь в очень тяжелых случаях.

Базисная терапия бронхиальной астмы у детей (ICON, 2012)

| Ступень 0 | Ступень 1 | Ступень 2 | Ступень 3-4 | Ступень 5 | |
|---|---|---|--|---|---|
| Не нуждается в поддерживающей терапии | Выберите одну из следующих ступеней | 2-кратное увеличение ИГКС | 4-кратное увеличение ИГКС | Добавьте одну ступень или более к ступени 3-4 | |
| | | | Низкие дозы ИГКС | | Минимально возможная доза перорального ГКС |
| | | | Низкие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия | | |
| | | | Антилейкотриеновый препарат | | 2-4-кратное увеличение ИГКС + антилейкотриеновый препарат |
| Кромоны, теofilлин замедленного высвобождения | Кромоны, теofilлин замедленного высвобождения | Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения | 2-4-кратное увеличение ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения | Анти-IgE | |
| | | | Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения | | |

Переход на следующую или предыдущую ступень возможен при регулярном обследовании врачом через определенное время в зависимости от тяжести астмы.

В табл. 15 приведены начальные минимальные дозы ингаляционных ГКС для лечения астмы у детей.

Находит применение и модифицированная схема базисной терапии бронхиальной астмы у детей (табл. 16). Для суждения о большей эффективности данного подхода к ступенчатой базисной терапии необходимы дальнейшие исследования и наблюдения.

У детей до 5 лет жизни базисная терапия проводится антагонистами лейкотриеновых рецепторов, кромонами, может использоваться также небулайзерная терапия кромогексалом и будесонидом.

Обучение пациентов. Обучение родителей и пациентов ставит целью научить достижению и поддержанию контроля астмы, ознакомить с ее природой и необходимостью длительной терапии, элиминационных мер, а также ознакомить их с основами фармакотерапии, обучить пациента самостоятельному контролю болезни. Целесообразно составить личный письменный план: ежедневное применение препаратов базисной терапии и лечение обострений астмы. Реализация образовательных программ среди врачей, пациентов и их родителей повышает качество и эффективность лечения [83]. Применение противовоспалительных препаратов и аллергенспецифической иммунотерапии у детей способствует повышению качества их жизни [84].

6.3. Аллергенспецифическая иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом лечения, оказывающим влияние на естественное течение аллергических болезней с достижением стойкой клинической ремиссии за счет изменения реагирования иммунной системы организма на аллерген. АСИТ считается наиболее эффективным

способом лечения аллергических болезней как у детей, так и взрослых [85–89].

АСИТ — введение в организм больного лечебных аллергенов (аллерговакцин) в возрастающих дозах до уровня, при котором возможно уменьшить проявления болезни при последующем воздействии аллергена. Для АСИТ используют лечебные аллергены:

- водно-солевые экстракты аллергенов;
- модифицированные лечебные аллергены, произведенные путем полимеризации формальдегидом, глутаровым альдегидом (аллергоиды), сорбированные формы (на L-тирозине, гидроксиде алюминия, фосфате кальция и др.), с использованием разнообразных природных и синтетических носителей;
- сублингвальные аллергены;
- пероральные аллергены.

АСИТ проводится водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов, которые помимо аллергенных белков могут содержать другие примеси белкового и небелкового происхождения. Очищенные аллергены характеризуются высокой степенью антигенной стандартности, стабильности и активности на единицу массы, в связи с этим они обладают повышенной иммунологической безопасностью.

Модифицированные аллергены обладают более высоким профилем безопасности и выраженной иммуногенной активностью. В аллергологической практике для АСИТ широко используются аллергоиды и депонированные лечебные аллергены.

В последние годы для АСИТ стали чаще применять сублингвальные аллергены в виде растворов и таблеток. Стандартизация сублингвальных аллергенов проводится в тех же единицах, что и лечебных аллергенов для подкожного введения, но дозы сублингвальных аллергенов во много раз выше, чем аллергенов для подкожного введения. Существуют быстрорастворимые формы сублингвальных аллергенов в виде таблеток для однократного приема.

В России для АСИТ используются водно-солевые экстракты аллергенов, пыльцевые алергоиды, сублингвальные аллергены производства компании Stallergenes (Франция), Sevarpharma (Чехия), а также сорбированный на фосфате кальция пыльцевой аллерген — препарат Фосталь (аллерген пыльцы деревьев), сорбированные на гидроксиде алюминия аллергены — препарат Алюсталь (аллерген пыльцы луговых трав, аллерген клещей домашней пыли) компании Stallergenes (Франция).

АСИТ проводится при IgE-опосредуемых аллергических заболеваниях: атопической бронхиальной астме, персистирующем (круглогодичном) аллергическом рините, интермиттирующем (сезонном) аллергическом рините, поллинозах, дермореспираторном синдроме, инсектной аллергии.

Указанные заболевания в значительной мере связаны со снижением контроля регуляторными Т-клетками ($CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Treg, Tr1, Th3) гиперактивации иммунной системы. Под влиянием АСИТ усиливается регуляторная функция Tr1 (тип I, влияет на продукцию IL-10), Th3 (тип III, влияет на продукцию TGF- β), $CD4^+CD25^+$ Treg с повышением продукции IL-10, TGF- β , уменьшением пролиферации аллергенспецифических Т-лимфоцитов, супрессией IgE-ответа, формированием аллергенспецифической толерантности. При АСИТ под воздействием антигенной стимуляции происходит перестройка иммунного ответа на его новый тип, с увеличением продукции IFN- γ и IL-10 Т-клетками, повышением содержания $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Treg, увеличением числа клеток, продуцирующих IL-12, что свидетельствует о переключении Th2-цитокинового профиля на Th1-цитокиновый профиль [88]. Под воздействием АСИТ клещевыми и пыльцевыми аллергенами у детей с астмой повышается продукция IL-10, IL-2, IFN- γ и снижается уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8) [90]. Снижение активности Th2-лимфоцитов на фоне АСИТ проявляется в снижении продукции IL-4.

Под влиянием АСИТ усиливается экспрессия рецепторов для IL-2, что способствует уменьшению дисбаланса Th1/Th2-лимфоцитов. При позитивном результате АСИТ у детей с астмой обнаружено снижение уровня E-селектина, ICAM-1 и RANTES. Снижение факторов миграции лейкоцитов при АСИТ способствует уменьшению аллергического воспаления бронхов.

Положительный результат АСИТ сопровождается увеличением продукции IgG-антител, повышением уровня IgG и IgA в секретах, супрессией сезонного повышения уровня специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам при поллинозах, сменяющейся при длительной АСИТ снижением их продукции, уменьшением количества медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами при воздействии причинно-значимых аллергенов, восстановлением баланса Т-хелперов и Т-супрессоров. Уровень блокирующих антител в сыворотке крови коррелирует с суммарной дозой введенной при АСИТ аллергеной вакцины. Содержание специфических IgG в сыворотке крови достигает максимума после 2 лет АСИТ и в последующем не претерпевает существенных изменений. Содержание IgG в сыворотке крови под влиянием АСИТ повышается в основном за счет субкласса IgG₄ и в меньшей степени субкласса IgG₁, при иммунотерапии аллергеном *Cladosporium herbarum* IgG-ответ включает в себя также повышение уровня IgG₂, IgG₃ [91].

При АСИТ изменяется и продукция специфических IgE-антител. После первого ее курса аллергенами плесневых грибов, *Dermatophagoides pteronyssinus* наблюдается повышение уровня специфических IgE-антител, при продолжении ее в течение нескольких лет постепенно снижается уровень общего и специфических IgE в сыворотке крови до нормы [86]. IgE-ответ обычно более выражен при введении низкой концентрации лечебного аллергена, в то время как повышение уровня специфических IgG₄-антител обычно представляет собой позднюю реакцию на высокую концентрацию вводимого аллергена.

АСИТ может избирательно стимулировать аллергенспецифический IgA_2 -ответ, продукцию IL-10 и TGF- β . Следовательно она, стимулируя IgA_2 -ответ через увеличение концентрации в тканях TGF- β и IL-10, может способствовать толерантности к причинно-значимым аллергенам [92].

Результатом изменения характера реагирования на аллерген после успешно проведенной АСИТ является снижение тканевой (органной) чувствительности при воздействии на организм аллергена, снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, ингибирование морфологических и функциональных признаков аллергического воспаления.

Основным показанием для проведения АСИТ является невозможность прекратить контакт с причинно-значимыми аллергенами, и прежде всего с такими, как аллергены домашней пыли, микроклещей домашней пыли, пыльцевые аллергены, аллергены плесневых грибов.

АСИТ при аллергических заболеваниях у детей можно проводить только при четком подтверждении причинно-значимой роли аллергенов в патогенезе болезни и установлении IgE-опосредуемого механизма ее развития. Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов рекомендует начинать иммунотерапию детям с 5 лет и старше; больным до 5 лет ее проводят по поводу тяжелой инсектной аллергии.

Больным атопической бронхиальной астмой АСИТ должна проводиться даже при хорошем ответе на фармакотерапию, поскольку только специфическая иммунотерапия способствует достижению ремиссии болезни и видоизменяет ее течение за счет достижения аллергенспецифической толерантности.

АСИТ не проводится при обострении аллергических болезней, при сочетанных проявлениях их с иммунодефицитом, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, воспалительной патологии печени, почек, поджелудочной железы. Противопоказанием для АСИТ яв-

ляется также наличие аутоиммунных заболеваний, острых инфекционных болезней. Она противопоказана больным, получающим лечение β -адреноблокаторами. Ее не проводят детям с неконтролируемой или частично контролируемой бронхиальной астмой.

В настоящее время используются инъекционные и неинъекционные способы АСИТ. Инъекционный способ состоит в подкожном введении аллергенов в область нижней трети плеча. К неинъекционным способам АСИТ относят:

- *пероральный* — одномоментное проглатывание аллергена в каплях, таблетках или капсулах;
- *сублингвальный* — аллерген удерживается под языком в течение 1–2 мин, затем проглатывается или выплевывается;
- *интраназальный* — водную или порошкообразную форму аллергена вводят в носовой проход при помощи пипетки или специального устройства.

В зависимости от длительности курсового лечения выделяют круглогодичную, предсезонную и предсезонно-сезонную АСИТ. При наличии причинно-значимой бытовой сенсibilизации проводят круглогодичную специфическую иммунотерапию, при поллинозе — предсезонную.

Лечебную смесь аллергенов для иммунотерапии готовят с учетом степени чувствительности к ним, выбирая при этом главные, клинически значимые аллергены. Не рекомендуется смешивать неродственные аллергены, поскольку они обладают взаимно подавляющей активностью (пыльцевые аллергены теряют свою активность при смешивании с аллергенами клещей домашней пыли, плесневых грибов, тараканов).

Начальную дозу лечебных аллергенов подбирают алергометрическим титрованием с использованием *prick*-теста или внутрикожного теста с последующим началом АСИТ с разведения аллергенов, вызвавших сомнительную или слабо положительную реакцию. Чаще всего АСИТ начинают с введения аллергенов в разведении 1:1 000 000 (10^{-6}).

Таблица 17

Схема аллергенспецифической иммунотерапии неинфекционными аллергенами

| Разведение аллергена | PNU*, мл | Доза аллергена |
|---------------------------|----------|-------------------------------------|
| 1:1 000 000 (10^{-6}) | 0,01 | 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9 |
| 1:100 000 (10^{-5}) | 0,1 | 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9 |
| 1:10 000 (10^{-4}) | 1,0 | 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9 |
| 1:1000 (10^{-3}) | 10,0 | 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9 |
| 1:100 (10^{-2}) | 100,0 | 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9 |
| 1:10 (10^{-1}) | 1000,0 | 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9 |

Примечание: * PNU (protein nitrogen unit) – единица белкового азота; в 1 мл аллергена 0,00001 мг белкового азота.

Приготовление лечебной смеси аллергенов и подбор их начальной дозы путем алергометрического титрования проводят только для водно-солевых аллергенов или аллергенов, стандартизованных в PNU. Для аллергенов, стандартизованных в единицах иммунобиологической активности (например, IR или ИР, индекс реактивности) такого титрования дозы не требуется.

Парентеральный способ терапии является основным методом АСИТ. При нем дозу вводимого аллергена увеличивают постепенно до достижения максимальной терапевтической, и в последующем проводят поддерживающую терапию. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы лечебные аллергены в концентрации 10^{-6} (0,01 PNU в 1 мл) – 10^{-4} (1 PNU в 1 мл) вводят подкожно ежедневно или через день, затем с интервалом в 7–10 дней до достижения поддерживающей дозы, которую вводят с интервалом в 14 дней. У больных поллинозом АСИТ заканчивают за 2 недели до начала сезона цветения причинно-значимых растений. В табл. 17 приведена примерная схема аллергенспецифической иммунотерапии неинфекционными аллергенами.

Таблица 18

**Ускоренная схема аллергенспецифической иммуно-
терапии водно-солевыми экстрактами аллергенов**

| Дни | № инъекции | Разведение аллергена | Доза, мл | PNU, доза |
|------|------------|----------------------|----------|-----------|
| 1-й | 1 | 1:1 000 000 | 0,2 | 0,002 |
| | 2 | | 0,4 | 0,004 |
| | 3 | | 0,8 | 0,008 |
| 2-й | 4 | 1:100 000 | 0,2 | 0,02 |
| | 5 | | 0,4 | 0,04 |
| | 6 | | 0,8 | 0,08 |
| 3-й | 7 | 1:10 000 | 0,2 | 0,2 |
| | 8 | | 0,4 | 0,4 |
| | 9 | | 0,8 | 0,8 |
| 4-й | 10 | 1:1000 | 0,2 | 2 |
| | 11 | | 0,4 | 4 |
| | 12 | | 0,8 | 8 |
| 5-й | 13 | 1:100 | 0,2 | 20 |
| | 14 | | 0,3 | 30 |
| | 15 | | 0,4 | 40 |
| 6-й | 16 | 1:100 | 0,5 | 50 |
| | 17 | | 0,6 | 60 |
| | 18 | | 0,7 | 70 |
| 7-й | 19 | 1:100 | 0,8 | 80 |
| | 20 | 1:10 | 0,9 | 90 |
| | 21 | | 0,1 | 100 |
| 8-й | 22 | 1:10 | 0,2 | 200 |
| | 23 | | 0,3 | 300 |
| | 24 | | 0,4 | 400 |
| 9-й | 25 | 1:10 | 0,5 | 500 |
| | 26 | | 0,6 | 600 |
| | 27 | | 0,7 | 700 |
| 10-й | 28 | 1:10 | 0,8 | 800 |
| | 29 | | 0,9 | 900 |
| | 30 | | 1,0 | 1000 |

Подкожная АСИТ значительно снижает гиперреактивность бронхов. В последние годы в аллергологической практике стала шире использоваться ее ускоренная схема (табл. 18).

Ускоренные схемы АСИТ используют в случаях, когда необходимо сократить сроки лечения и ускорить достижение поддерживающей дозы лечебных аллергенов. При парентеральной АСИТ по ускоренной схеме аллергены вводят подкожно 2–3 раза в день, лечение проводится в аллергологическом отделении.

Парентеральную АСИТ можно проводить модифицированными аллергенами. Аллергоиды обладают меньшей аллергенностью и значительной иммуногенностью. Применение их позволяет повысить эффективность лечения за счет большей суммарной дозы лечебных аллергенов и меньшей частоты побочных явлений. В табл. 19 приведена схема АСИТ отечественными аллергоидами из пыльцы деревьев, злаковых трав, полыни, домашней пыли.

Первые подкожные инъекции аллергоидов проводят ежедневно или через день. При введении аллергоидов в разведении 1:100 интервал между инъекциями увеличивается и составляет 3 дня. При иммунотерапии аллергоидами можно вводить подкожно цельный аллергоид с интервалом в 7 дней.

К пролонгированным формам лечебных аллергенов относится Фосталь (Франция), препарат содержит ультрафильтрованный экстракт смеси пыльцы деревьев (ольха, береза, граб, орешник обыкновенный), который адсорбирован на суспензии фосфата кальция. Содержание активного вещества в препарате выражается индексом реактивности (ИР/мл), определяемым с использованием экстракта аллергена 100 ИР/мл при каждом тестировании.

Для достижения максимальной терапевтической дозы постоянно увеличивается подкожно вводимая доза аллергена с минимальной концентрации 0,01 ИР/мл до максимальной 10 ИР/мл (табл. 20).

Таблица 19

**Схема аллергенспецифической иммунотерапии
аллергоидами**

| № инъекции | Разведение аллергоида | Доза, мл | PNU, доза |
|------------|-----------------------|----------|-----------|
| 1 | 1:10 000 | 0,1 | 0,1 |
| 2 | | 0,3 | 0,3 |
| 3 | | 0,7 | 0,7 |
| 4 | 1:1000 | 0,1 | 1 |
| 5 | | 0,3 | 3 |
| 6 | | 0,7 | 7 |
| 7 | 1:100 | 0,1 | 10 |
| 8 | | 0,3 | 30 |
| 9 | | 0,5 | 50 |
| 10 | | 0,7 | 70 |
| 11 | 1:10 | 0,1 | 100 |
| 12 | | 0,3 | 300 |
| 13 | | 0,5 | 500 |
| 14 | | 0,7 | 700 |
| 15 | | 0,9 | 900 |
| 16 | Цельный | 0,1 | 1000 |
| 17 | | 0,2 | 2000 |
| 18 | | 0,3 | 3000 |
| 19 | | 0,4 | 4000 |
| 20 | | 0,5 | 5000 |
| 21 | | 0,6 | 6000 |
| 22 | | 0,7 | 7000 |
| 23 | | 0,8 | 8000 |
| 24 | | 0,9 | 9000 |
| 25 | | 1,0 | 10 000 |

Для поддерживающей терапии препарат вводится в концентрации 10 ИР/мл в объеме 0,8 мл. Первые две поддерживающие инъекции препарата Фосталь вводятся

Таблица 20

Схема проведения аллергенспецифической иммунотерапии препаратом Фосталь

| Номер флакона и цвет крышки | Концентрация аллергена во флаконе, ИР/мл | Объем аллергена, ИР/мл | Неделя |
|-----------------------------|--|------------------------|--------|
| Серый | 0,01 | 0,1 | 1-я |
| | | 0,2 | 2-я |
| | | 0,4 | 3-я |
| | | 0,8 | 4-я |
| № 1 желтый | 0,1 | 0,1 | 5-я |
| | | 0,2 | 6-я |
| | | 0,4 | 7-я |
| | | 0,8 | 8-я |
| № 2 зеленый | 1 | 0,1 | 9-я |
| | | 0,2 | 10-я |
| | | 0,4 | 11-я |
| | | 0,8 | 12-я |
| № 3 голубой | 10 | 0,1 | 13-я |
| | | 0,2 | 14-я |
| | | 0,4 | 15-я |
| | | 0,6 | 16-я |
| | | 0,8 | 17-я |

с интервалом 15 дней, затем 1 раз в месяц или реже, но интервал между инъекциями не должен превышать 6 нед. Иммунотерапия поддерживающей дозой этого препарата проводится в течение 3–5 лет. Аллергенспецифическая иммунотерапия препаратом Фосталь достаточно эффективна у больных поллинозом [93].

В последние годы в лечении детей с atopическими болезнями широкое применение находит сублингвальная АСИТ. Терапевтическую эффективность ее связывают с взаимодействием высоких доз лечебного аллергена с мукозной иммунной системой, формирующей аллергенспеци-

фическую толерантность. Сублингвальная АСИТ вызывает увеличение числа $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Трег-регуляторных клеток в слизистой оболочке полости рта, сопровождается повышением содержания в сыворотке крови аллергенспецифических IgG_1 и IgG_4 , а также возрастанием в сезон цветения растений уровня IgA_1 и IgA_2 [94]. Установлено, что под влиянием сублингвальной АСИТ при поллинозах после 2 лет лечения возрастает уровень аллергенспецифических IgE , IgG , IgG_4 , IgA , а также $TGF-\beta$, при этом отмечается связь между повышением IgA и $TGF-\beta$ после первого и второго курса сублингвальной АСИТ [95].

В настоящее время в России сублингвальная АСИТ проводится у детей в основном стандартизованными аллергенами, к которым относятся:

- весенняя смесь ранняя (аллергены пыльцы деревьев), смесь трав (аллергены пыльцы луговых трав), осенняя смесь пыльцевая (аллергены пыльцы сорных трав) и смесь аллергенов плесневых грибов производства компании Sevapharma (Чехия);
- Сталораль (аллерген пыльцы березы), Сталораль (аллерген клещей домашней пыли) и ОралеЙр (таблетированный аллерген пыльцы пяти трав) производства компании Stallergenes (Франция).

Содержание активного вещества в чешских аллергенах выражено в биологических единицах JSK (единица стандартного качества), соответствующих PNU. Аллергены выпускаются во флаконах с различной концентрацией: 0,1; 1; 10; 100; 1000 и 10 000 JSK/мл (PNU/мл). АСИТ проводится в два этапа: фаза инициации с постепенным повышением доз и концентрации до предельно допустимой дозы и фаза поддержания с многократной подачей максимально допустимой дозы. Начиная с 1 капли минимальной концентрации (0,1 JSK) в каждый последующий день доза повышается на 1 каплю до 10 капель (табл. 21).

В последующем переходят на более высокую концентрацию и опять повышают дозу от 1 до 10 капель. По достижении наивысшей концентрации максимальное

Таблица 21

**Схема аллергенспецифической иммунотерапии
аллергенами Sevarpharma для сублингвального
применения на этапе достижения максимальной
терапевтической дозы**

| Концентрация аллергена во флаконе | Доза, капли | День |
|-----------------------------------|-------------|---------|
| 1 | 1–10 | 1–10-й |
| 10 | 1–10 | 11–20-й |
| 100 | 1–10 | 21–30-й |
| 1000 | 1–10 | 31–40-й |
| 10 000 | 1–10 | 41–50-й |

количество (10 капель в сутки) назначают 3 раза в неделю. Кратность применения препарата корректируется в соответствии с его переносимостью и состоянием больного. Сублингвальную АСИТ можно проводить как круглогодично, так и в предсезонный период.

Сублингвальная АСИТ препаратами аллергенов Сталораль (аллерген клещей домашней пыли или аллерген пыльцы березы) фирмы Stallergenes (Франция) проводится по схеме при ежедневном наращивании дозы от одного нажатия из флакона с концентрацией 10 ИР/мл до восьми нажатий из флакона с концентрацией 300 ИР/мл и занимает 11 дней (табл. 22). На этапе поддержания дозы препарат вводится в концентрации 300 ИР/мл; рекомендованная схема приема: 4–8 нажатий в день. В случае применения аллергенов пыльцы березы АСИТ проводится за 2–4 месяца до начала сезона палинации (сезон активного цветения растений), в течение всего периода палинации вплоть до его окончания, затем делается перерыв в терапии до следующего года (предсезонно-сезонная АСИТ). В случае применения аллергенов клещей домашней пыли АСИТ проводится круглогодично.

Препараты аллергенов Сталораль выпускаются по 10 мл аллергена с содержанием 10 ИР/мл и 300 ИР/мл в стеклян-

Таблица 22

**Схема сублингвальной аллергенспецифической
иммунотерапии аллергенами Сталораль на этапе
увеличения дозы и поддерживающей терапии**

| Концентрация аллергена, ИР/мл | День | Число нажатий |
|-------------------------------|------|---------------|
| 10 | 1-й | 1 |
| | 2-й | 2 |
| | 3-й | 4 |
| | 4-й | 6 |
| | 5-й | 8 |
| | 6-й | 10 |
| 300 | 7-й | 1 |
| | 8-й | 2 |
| | 9-й | 4 |
| | 10-й | 6 |
| | 11-й | 8 |

Примечание: На этапе поддержания дозы препарат вводится в концентрации 300 ИР/мл; рекомендованная схема приема: 4–8 нажатий в день.

ных флаконах закрытых резиновой пробкой, завальцованной алюминиевым колпачком с пластиковыми крышками голубого (10 ИР/мл) и фиолетового (300 ИР/мл) цвета. Комплект для набора дозы состоит из 1 флакона с аллергеном 10 ИР/мл, 2 флаконов с аллергеном 300 ИР/мл и 3 дозаторов или 2 флаконов с аллергеном 300 ИР/мл и 2 дозаторов для поддерживающей терапии.

Препарат Оралейр (экстракт аллергенов из смеси пыльцы трав: ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимофеевка луговая) фирмы Stallergenes (Франция) выпускается в таблетках подъязычных по 100 и 300 ИР. Сублингвальную АСИТ препаратом Оралейр начинают за 4 мес. до начала сезона пыления причинно-значимых аллергенов и проводят по схеме: 1-й день – 1 таблетка по 100 ИР, 2-й – 2 таблетки по 100 ИР (суммарно 200 ИР), 3-й – 1 таблетка по 300 ИР (табл. 23). Далее по 1 таблетке по 300 ИР еже-

Таблица 23

Схема сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии препаратом Оралейр на этапе увеличения дозы и поддерживающей терапии

| Концентрация аллергена, ИР | День | Доза, таблетка |
|----------------------------|--|----------------|
| 100 | 1-й | 1 |
| | 2-й | 2 |
| 300 | 3-й | 1 |
| 300 | Далее <i>ежедневно</i> до окончания сезона палинации | 1 |

дневно до окончания сезона палинации. Затем перерыв в лечении до следующего года (предсезонно-сезонная АСИТ). После достижения максимальной терапевтической дозы проводится второй этап лечения – введение поддерживающих доз. Эффективность АСИТ напрямую зависит от суммарной дозы аллергена, полученной за курс лечения, которую можно увеличить именно на втором этапе АСИТ.

АСИТ видоизменяет характер реагирования иммунной системы на аллерген и влияет на естественное течение аллергических болезней. Под ее воздействием снижается органная и тканевая чувствительность к причинно-значимым аллергенам, она способствует достижению длительной и стойкой ремиссии аллергических заболеваний, уменьшает потребность в противоаллергических препаратах. АСИТ более эффективна на раннем этапе болезни, она предупреждает расширение спектра сенсибилизации, ее лечебное действие достигается в полной мере после повторных (3–5) курсов лечения. Современные лечебные аллергены за счет высокой степени очистки и стандартизации позволяют увеличивать интервал между инъекциями (до 6 нед.), тем самым обеспечивая продолжение этапа

поддерживающей иммунотерапии, несмотря на начало сезона пыления причинно-значимых аллергенов, то есть позволяют непрерывно проводить АСИТ в течение 3–5 лет [94]. Кроме того, протоколы сублингвальной АСИТ для большинства лечебных аллергенов подразумевают продолжение активного лечения (ежедневный прием препарата) в течение всего периода пыления причинно-значимых аллергенов.

Достаточно эффективна АСИТ при атопической бронхиальной астме [1]. При проведении ее аллергенами домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus* парентеральным, сублингвальным и интраназальным способом положительный результат лечения достигается соответственно у 86, 82 и 87% больных [90]. У детей с легким течением бронхиальной астмы положительный результат ее отмечается в 86%, при среднетяжелом — в 81,5%. При тяжелой бронхиальной астме АСИТ проводилась при достижении контроля за течением болезни базисной (противовоспалительной) терапией. Положительный результат АСИТ у детей с тяжелой астмой ниже, чем при легкой и среднетяжелой — у 65,4% [90].

Более эффективна АСИТ при бронхиальной астме у детей с моновалентной сенсibilизацией, чем при астме с поливалентной сенсibilизацией (соответственно у 82,4 и 71,7%). Эффективность неинвазивной АСИТ выше у детей в возрасте 3–5 лет (86,2%) по сравнению с детьми старшего возраста (77%).

При бронхиальной астме, обусловленной сенсibilизацией к аллергенам домашних животных (кошки, собаки), при отказе родителей устранить их из жилого помещения, достаточно эффективной может быть АСИТ эпидермальными аллергенами. После ее 3-летнего курса вакциной, приготовленной из перхоти кошки, толерантность к ним сохранялась у больных астмой в течение 5 лет после ее завершения [96].

Атопическая бронхиальная астма у 63% детей сопровождается сопутствующим круглогодичным (персистиру-

ющим) аллергическим ринитом. После АСИТ у 80% этих больных отмечено уменьшение симптомов аллергического ринита, улучшение назальной проходимости и достижение устойчивой ремиссии болезни [85]. АСИТ при аллергическом рините может предотвратить развитие бронхиальной астмы у детей.

Лечение аллергенами сопряжено с определенным риском побочных реакций, о чем должен быть информирован каждый пациент до начала проведения АСИТ. В ходе АСИТ в ответ на введение аллергена у пациента могут быть нежелательные побочные явления в виде местной или системной реакции. При парентеральной АСИТ побочные явления в виде крапивницы и бронхоспазма отмечаются у 2,8% детей [1]. В ходе сублингвальной АСИТ системные реакции не регистрировались. Побочные реакции при сублингвальной АСИТ у 11% детей с поллинозом проявлялись обострением аллергического ринита, атопического дерматита и бронхиальной астмы. У 16,7% детей, получавших сублингвальную АСИТ, и у 28,9% больных при интраназальной АСИТ отмечены местные побочные реакции в виде обострения аллергического ринита, зуда слизистой оболочки губ и щек, исчезающие после приема антигистаминных препаратов, что не влияло на эффективность АСИТ [89]. Частота ее побочных явлений меньше при использовании высокоочищенных, стандартизованных аллергенов и постепенном увеличении дозы лечебных аллергенов. Тщательное наблюдение за ребенком в ходе иммунотерапии, индивидуальный, с учетом его состояния, подход к повышению дозы лечебных аллергенов, достижение максимальной дозы вводимых аллергенов и последующая продолжительная поддерживающая терапия являются важным условием для достижения оптимального эффекта аллергенспецифической иммунотерапии.

Научное издание

**Балаболкин Иван Иванович
Булгакова Виля Ахтямовна**

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 19.11.14. Формат 84 × 108/2.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 4,5 печ. л. Тираж 6000 экз. Заказ О-14.

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499)245-45-55

e-mail: miapubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru
Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0207-8



9 785998 602078