

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕ-СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ»

учебно-методическая рекомендация

Область знания - Социальное обеспечение и здравоохранение -700000

Область образования- здравоохранение -720000

Направление образования-Педиатрическое дело -5720200

Ташкент-2014 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора Центра Развития
медицинского образования МЗ РУз.

_____ М.Х.Алимова

2014 год «____» _____

№ _____ протокола

«ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ»

учебно-методическая рекомендация

для студентов VI курса педиатрического факультета

высших медицинских учебных заведений

Ташкент 2014 г.

Составители:

1. Зав.кафедры Госпитальной педиатрии №1 с основами нетрадиционной медицины и клинической аллергологии ТашПМИ доц. М.Н. Каримова
2. Ассистент кафедры Госпитальной педиатрии №1 с основами нетрадиционной медицины и клинической аллергологии ТашПМИ Ф.М. Ахрарова
3. Ассистент кафедры Факультетской педиатрии ТашПМИ Д.Т.Ибрагимова.

Рецензенты:

- 1.Зав. каф. Неонатологии ТашИУВ, д.м.н., проф. Х.Т.Мухамедова
2. Зав. каф. Факультетской педиатрии ТашПМИ, д.м.н., А.В.Муратходжаева

Учебно-методическая рекомендация обсуждена на Центральном методическом совете ТашПМИ

2014 год «___» _____ № протокола

Учебно-методическая рекомендация утверждена на Ученом совете ТашПМИ

2014 год «___» _____ № протокола

Секретарь Ученого совета

Э.А.Шомансурова

Аннотация

В данной учебно-методической рекомендации приведены сведения о аллергических заболеваниях у детей, при этом основное внимание уделено наиболее тяжелому - бронхиальной астме. Представлены современные аспекты этиопатогенеза заболевания, клинические варианты, методы диагностики, лечения и профилактики. Апробирована и доказана эффективность отечественного препарата Монтекса в лечении респираторных аллергозов у детей. Учебное пособие предназначено для студентов 6 курса педиатрического факультета высших медицинских учебных заведений.

Хулоса

Ушбу укув-услугий тавсияномада болалардаги аллергия касалликлари тугрисида маълумотлар келтирилган, шулардан энг огир касаллик бронхиал астмага асосий ахамият берилган. Касалликларни этиопатогенезини замонавий тушунчалари, клиник вариантлари, ташхисот, даволаш ва касалликни олдини олиш усуллари келтирилган. Махаллий дори восита Монтексанинг болалардаги респиратор аллергиялардаги куллаш натижаси келтирилди ва самараси исбот килинди. Укув кулланма олий тиббиёт укув муассасаларини педиатрик факультетини 6-курс талабалари учун муллжалланган.

Resume

This educational and methodical recommendation includes information about allergic diseases of children, with emphasis given to the most severe one - bronchial asthma. There are modern aspects of etiopathogenesis of the disease, clinical types, diagnosis, treatment and prevention methods presented in this annotation. Effectiveness of the domestic medication Monteksa has been tested and proven in the treatment of respiratory allergies of children. This manual is designed for 6th-year pediatric faculty students of higher medical school.

Распространённость аллергических заболеваний, диагностика и лечения бронхиальной астмы у детей.

Аллергическая патология – одна из актуальных проблем современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время аллергические болезни занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости [58,59,38]. У 20% населения Европы и США проявляются различные аллергические реакции, а в некоторых экологически неблагоприятных районах их распространённость достигает 40-50% [76,99]. По данным эпидемиологических исследований, АЗ страдают от 15 до 25% детского населения. Это в значительной степени связано с экологическим дисбалансом [76,99], повсеместной химизацией быта и сельского хозяйства, широким и часто бесконтрольным применением антибиотикотерапии, проведением вакцинопрофилактики детских инфекций, ранним прекращением грудного вскармливания. Частота аллергических болезней стремительно растёт - каждые 10 лет увеличиваясь на 10%, и сегодня в мире, по некоторым данным, до половины населения страдает различными аллергическими заболеваниями [56,76].

Бронхиальная астма - аллергическое заболевание, патогенетическую основу которого составляет иммунное воспаление дыхательных путей, приводящее к гиперреактивности бронхов и связанным с ней повторным эпизодам обструкции бронхов. Развитие БА тесно связано с воздействием генетических и внешнесредовых (экологических) факторов. Знание различных факторов риска БА может способствовать ее профилактике. Начало заболевания у детей в большинстве случаев связано с респираторными заболеваниями, экспозицией различных аллергенов и ксенобиотиков. Факторы риска возникновения БА у детей делятся на предрасполагающие и причинные. Предрасполагающие факторы:

- атопия;
- гиперреактивность бронхов;
- наследственность.

- Причинные (сенсibiliзирующие) факторы:
- бытовые аллереены (домашняя пыль, клеци домашней пыли);
- эпидермальные аллереены животных, птиц, аллереены тараканов и других насекомых;
- пыльцевые аллереены;
- грибковые аллереены;
- пищевые аллереены;
- лекарственные средства;
- вирусы и вакцины;
- химические вещества.

Факторы, способствующие возникновению БА, усугубляющие действие причинных факторов:

- вирусные респираторные инфекции; патологическое течение беременности у матери ребенка;
- недоношенность;
- нерациональное питание;
- атопический дерматит;
- различные поллютанты;
- табачный дым.

Факторы, вызывающие обострение БА - триггеры:

- аллереены;
- вирусные респираторные инфекции;
- физическая и психоэмоциональная нагрузка;
- изменение метеоситуации;
- экологические воздействия (ксенобиотики, табачный дым, резкие запахи);
- непереносимые продукты, лекарства, вакцины.

Критерии диагностики.

Анамнестические: отягощенный индивидуальный и семейный аллергоанамнез; эпизоды одышки, свистящих хрипов, кашля,

преимущественно в ночное время; обострения провоцируются контактом с аллергенами, вирусной инфекцией, физической нагрузкой, ирритантами; исчезновение симптомов при элиминации аллергенов или после применения бронходилататора.

Клинические: Клиническая диагностика бронхиальной астмы у детей базируется на выявлении таких симптомов, характерных для данного заболевания, как эпизодическая экспираторная одышка, свистящие хрипы, чувство сдавления в груди, кашель. Положение ребенка в момент астматического приступа вынужденное (ортопное). Отмечается раздувание крыльев носа, набухание шейных вен, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз.

При физикальном обследовании в легких на фоне неравномерно проводимого дыхания выслушиваются диффузные сухие, свистящие хрипы, и нередко - разнокалиберные влажные хрипы. Симптомы болезни, как правило, появляются или усиливаются ночью и в предутренние часы.

У подавляющего числа больных детей приступы бронхиальной астмы протекают типично - в виде удушья или повторных эпизодов обструктивного бронхита. Нетипичные (атипичные) проявления астмы выражаются приступами упорного кашля, острого эмфизематозного вздутия легких.

Инструментальные и лабораторные:

- оценка функции внешнего дыхания (ФВД) - обструктивный тип нарушений вентиляции легких;
- положительный ответ на ингаляцию β 2-антагониста (прирост основных показателей ФВД более 12-15%);
- проба с физической нагрузкой (снижение показателей проходимости бронхов после стандартной физической нагрузки более чем на 15%);
- пикфлоуметрия - суточный разброс пиковой скорости выдоха, измеряемый в течение 3 нед, - более 20%;
- рентгенография легких в период обострения - вздутие легких (повышение прозрачности по периферии легочных полей, низкое стояние куполов

диафрагмы, расширение межреберных промежутков), усиление корневого рисунка;

- эозинофилия в крови;
- увеличение содержания общего и аллергенспецифических IgE в крови;
- положительные кожные пробы с аллергенами;
- гипоксемия, гипо- или гиперкапния.

Классификация бронхиальной астмы.

Классификация бронхиальной астмы у детей утверждена на XIII Национальном Конгрессе по заболеваниям органов дыхания и поддержана Всероссийским научным обществом пульмонологов Союза педиатров России и Ассоциацией детских аллергологов и иммунологов.

Таблица 1

Классификация бронхиальной астмы у детей по тяжести

Критерии тяжести*	Легкая интермиттирующая персистирующая		Средне-тяжелая	Тяжелая
Частота приступов затрудненного дыхания	3-4 раза в году, купируются самостоятельно	< 1 раза в месяц	>1 раза в неделю	несколько раз в неделю или ежедневно
Клиническая характеристика приступов	эпизодические	эпизодические	приступы средней тяжести	тяжелые приступы,
характеристика приступов	быстро исчезающие	быстро исчезающие купируются однократным использованием бронхолитика	протекают с отчетливыми нарушениями функции внешнего дыхания	астматические состояния
Ночные приступы	отсутствуют	отсутствуют или редки	1-2 раза в неделю	почти ежедневно
Переносимость физической нагрузки, активность и нарушения сна	не изменены	не изменены	снижение переносимости физических нагрузок	значительно снижена переносимость физических нагрузок, нарушение сна
Показатель FEV ₁ ; и PEF	80% от должного значения 80% и более		60-80% от должного значения	менее 60%
Суточные колебания бронхиальной проходимости	не более 20%	не более 20%	20-30%	более 30%
Характеристика периодов ремиссии	симптомы отсутствуют	симптомы отсутствуют нормальные показатели функции внешнего дыхания	Неполная клинико-функциональная ремиссия	неполная клинико-функциональная ремиссия (дыхательная недостаточность разной степени выраженности)
Длительность периодов ремиссии	более 3-4 мес	более 3 мес	менее 3 мес	1-2 месяца

Способ купирования приступов	спонтанно	приступы купируются спонтанно или однократным приемом бронхолитика (в ингаляциях, внутрь)	приступы купируются бронхолитиками (в ингаляциях и/или парентерально), по показаниям начинают тикостероидные препараты	приступы купируются бронхолитиками в ингаляциях и/или парентерально, обязательно в сочетании с кортикостероидами (нередко в условиях стационара или отделения интенсивной терапии)
Критерии тяжести до начала базисной терапии.				

Схема патогенеза бронхиальной астмы

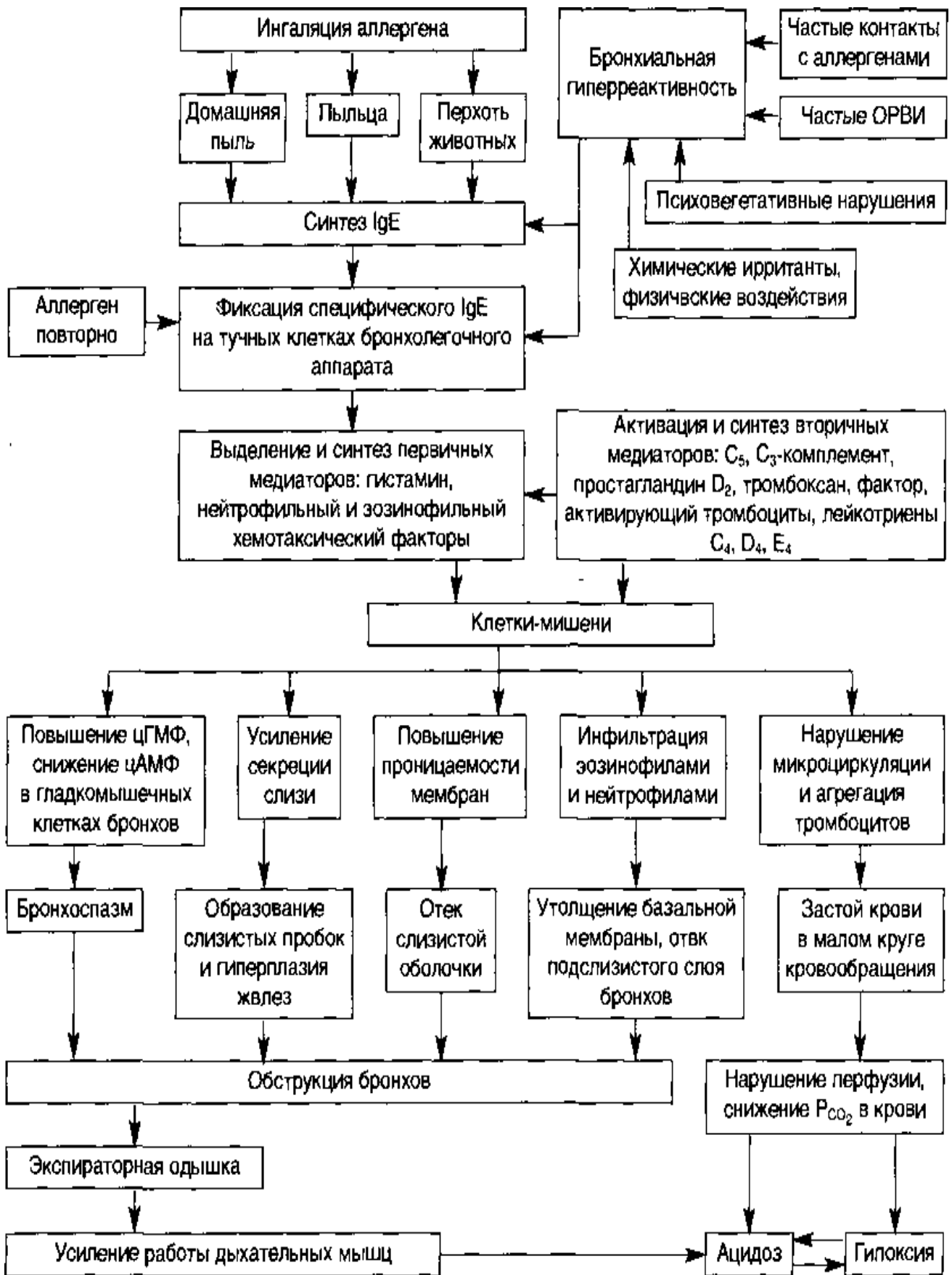


Таблица 2

Дифференциальный диагноз бронхиальной астмы

Нозологические формы	Анамнестические данные	Основные клинические проявления	Рентгенологические признаки	Функциональные признаки	Основные специфические тесты
Бронхиальная астма дыхания.	Наследственная отягощенность ткани,	Приступы затрудненного	Эмфизематозное вздутие легочной	Обструктивный тип дыхательной недостаточности	Увеличение уровня IgE. Положительные кожные пробы с
Терапевтический	преимущественно атопический диатез. лекарственная, пищевая аллергия	эффект бронхолитиков, кортикостероидов	в период приступа		причинно-значимыми аллергенами. Высвобождение лейкотриенов C*, D*
Аллергический бронхит	Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям. Атопический диатез. Лекарственная, пищевая аллергия	Повторные бронхиты при нормальной температуре тела, кашель, сухие рассеянные и влажные хрипы	Усиление сосудистого рисунка	Обструктивные нарушения при обострении бронхита	Увеличение уровня IgE. Высвобождение лейкотриенов B4
Хроническая пневмония	Повторные пневмонии с первых лет жизни	Повторные пневмонии, влажный кашель, стабильные локализованные влажные хрипы	Локальный фиброз, деформация бронхиального дерева	Смешанные обструктивные и реструктивные изменения преимущественно в период обострения	-

Муковисцидоз	Наличие в семье заболеваний легких, кишечника, мртворождений, спонтанных аборттов, поражений легких с первых месяцев жизни	Непрерывно текущий воспалительный процесс в легких, постоянные нарушения, отставание в физическом развитии	Диффузные поражения легких, фиброз, ателектазы	Стабильные обструктивные и рестриктивные нарушения	Увеличение содержания хлоридов в поте более 60 ммоль/л. Выявление мутагенного гена муковисцидоза
Синдром Вильямса-Кемпбелла	Повторные респираторные заболевания, одышка, потеря массы	Прогрессирующая одышка обструктивного типа. Эмфизема легких. Легочное сердце. Деформация грудной клетки	Эмфизема легких. При бронхографии «балонирующие» бронхоэктазы	Резко выраженный обструктивный синдром. Увеличение ОО и ОО/ОЕЛ	
Экзогенный аллергический альвеолит	Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям	Одышка, кашель, «целлофановые» хрипы, потеря массы, «барабанные палочки»	Диссеминированные тени, диффузный фиброз	Рестриктивные, возможно, обструктивные нарушения	Специфические IgE, преципитины, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)
Бронхолегочный аспергиллез	Проживание в сыром помещении, отягощенная по аллергии наследственность	Проявления бронхиальной астмы и альвеолита	Диссеминированные тени, диффузный фиброз	Рестриктивные, возможно, обструктивные нарушения	Специфические IgE, преципитины к грибам. Высев грибов из мокроты
Инородное тело Трахеобронхиального дерева	Указание на возможную аспирацию	Кашель, одышка, ослабленное дыхание, отсутствие эффекта от терапевтических мероприятий	Ателектаз сегмента (доли) легкого	Возможны обструктивные изменения	-
Дыхательные нарушения нейrogenного психогенного генеза	Указания на невротические реакции, психическое заболевание	Одышка, исчезающая во время сна. Отсутствие эффекта в результате применения кортикостероидов. Истероидные реакции. Проявления психических заболеваний	Отсутствуют	Гипервентиляционный синдром	-

*ОО - остаточный объем, ОЕЛ - общая емкость легких.

Исходя из патогенеза бронхиальной астмы, современная терапия этого заболевания направлена на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение их гиперреактивности, восстановление бронхиальной проходимости и устранение бронхоспазма.

Основу лечения при бронхиальной астме составляет комплекс терапевтических мероприятий, включающий элиминацию причинно-значимых аллергенов, противовоспалительную терапию, бронхолитическую терапию, аллергенспецифическую иммунотерапию, информационно-образовательную работу с пациентами и членами их семей («астма-школа»). Выбор противоастматических средств осуществляется в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы.

Основная цель терапии бронхиальной астмы у детей:

Достижение стойкой (устойчивой) ремиссии.

Задачи терапии бронхиальной астмы:

- предупреждение возникновения обострений;
- поддержание нормальных или близких к норме показателей функции внешнего дыхания;
- поддержание качества жизни больного с обеспечением непрерывности обучения в школе, нормального физического развития и предупреждение рецидивов болезни;
- исключение побочных эффектов противоастматических средств;
- предотвращение связанной с бронхиальной астмой смертности.

Программа ведения ребенка, больного бронхиальной астмой:

- разработка индивидуальных планов медикаментозной терапии;
- разработка индивидуальных планов купирования обострений;
- мониторинг состояния ребенка с периодическим исследованием показателей функции внешнего дыхания и/или данных пикфлоуметрии и ведением дневника симптомов;
- просвещение и обучение больных детей и членов семьи;
- использование немедикаментозных методов терапии.

Основные направления в терапии бронхиальной астмы у детей:

- устранение воздействия причинных факторов (элиминационные мероприятия);
- превентивная (контролирующая) терапия;
- фармакотерапия острого периода болезни;
- аллергенспецифическая терапия;
- реабилитация;
- обучение пациентов.

Элиминационные мероприятия

Согласно современным представлениям элиминационные мероприятия должны быть индивидуальными для каждого больного, гибкими и экономически эффективными.

Рекомендации по уменьшению воздействия клещей домашней пыли, аллергенов животных, тараканов, грибов и других неспецифических факторов: Максимально избавить жилище от лишних вещей, собирающих пыль - ковров, портьер, шкур животных и т.п.

Ежедневно проводить влажную уборку пола и других поверхностей. Рекомендуется использовать пылесос с увлажнителем.

Ребенок не должен присутствовать при уборке квартиры.

Хранить книги, одежду, постельное белье только в закрытых шкафах.

Использовать воздухоочистители круглосуточно, в том числе в период цветения растений.

Тщательно проветривать квартиру, следить за свежестью воздуха в ночное время.

Не держать дома комнатные растения - в земле создаются условия для размножения плесневых грибов.

Проводить уборку ванной комнаты с растворами, предупреждающими рост плесневых грибов, не реже 1 раза в месяц.

Следить, чтобы в доме не было пятен сырости на потолках и стенах.

Рекомендация по условиям сна:

Использовать специальное постельное белье для матрасов, одеял, подушек, непроницаемые для аллергенов.

Постельные принадлежности должны быть изготовлены из синтетических материалов.

Подушку следует менять ежегодно.

Дети не должны спать с мягкими игрушками в кровати. Такие игрушки необходимо пылесосить, подвергать химической обработке акарицидами или класть на ночь в морозильник (~20°C), чтобы уменьшить количество клещей.

Рекомендации в отношении животных:

Не рекомендуется держать дома животных. Важно помнить, что интенсивность аллергии не зависит от длины шерсти животного и что не бывает неаллергенных животных. Необходима неоднократная тщательная уборка помещения, так как следы слюны, шерсти и перхоти животного поддерживают течение заболевания.

Необходимо регулярно мыть животное, если оно есть в доме.

Общие рекомендации:

Следует исключить курение в доме. Даже пассивное курение может провоцировать обострение заболевания.

Ребенок не должен контактировать с бытовыми химическими изделиями: стиральными порошками, чистящими средствами, красками и т.п.

Не следует использовать в присутствии ребенка вещества с резкими запахами (ирритантное действие): косметику, духи, дезодоранты, лак для волос и т.п.

Следует избегать контактов ребенка с больными респираторными вирусными инфекциями.

Фармакотерапия бронхиальной астмы

Лекарственная терапия направлена на уменьшение и/или предотвращение возникновения симптомов бронхиальной астмы и уменьшение степени их тяжести. Выделяются две основные группы препаратов (табл. 1): превентивные (контролирующие, базисные) и облегчающие состояние (средства неотложной помощи, бронхолитические средства).

нодействующие ингаляционные р2-агонисты, длительнодействующие оральные р2-агонисты, медленно высвобождаемые теофиллины, модификаторы лейкотриенов. Контролирующие препараты принимаются регулярно, ежедневно, длительно. Их задача - поддержание контроля за персистирующей астмой. К этой группе препаратов относят ингаляционные и системные кортикостероиды, кромогликат натрия, недокромил натрия.

Так называемые «антиаллергические» средства также могут быть отнесены к группе контролирующих препаратов. Они не являются первичными в лечении бронхиальной астмы, но угнетают аллергические реакции и могут положительно влиять на ее течение при сопутствующем аллергическом рините.

Превентивная терапия бронхиальной астмы

Не допустить развития обострения, предупредить наступление опасных для жизни больного ребенка ситуаций - основная задача детского врача. Постоянное наблюдение за детьми, больными бронхиальной астмой, назначение адекватного профилактического лечения дает возможность контролировать течение заболевания.

Выбор метода медикаментозной терапии в качестве базисного лечения осуществляется в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы. При этом важно мониторирование эффективности лечения с помощью контроля показателей функции внешнего дыхания, оценки симптомов болезни и ответа на используемые препараты.

Используется ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы, который предусматривает увеличение объема терапевтических мероприятий по мере возрастания степени тяжести заболевания до получения желаемого терапевтического эффекта или использование сразу максимального объема терапии. Если достигнутая ремиссия сохраняется в течение 3-6 мес, может быть поставлен вопрос об уменьшении объема терапии или переходе «на ступень вниз».

Цель терапии бронхиальной астмы - достижение контроля над заболеванием. Национальные и международные руководства определяют это в соответствии с задачами терапии:

- контроль над симптомами заболевания;
- использование препаратов для неотложной терапии;
- ориентация на данные объективного измерения легочной функции;
- восстановление или поддержание активности больного;
- уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов препаратов.

Выполнение этих задач рассматривается как достижение контроля.

В соответствии с критериями тяжести по национальной классификации и с принципами терапии используются следующие подходы.

При интермиттирующей бронхиальной астме с редкими обострениями (1-ая ступень) не требуется ежедневный прием противовоспалительных препаратов. Используются лишь быстродействующие β_2 -агонисты по потребности. Однако при сезонных обострениях необходимо проведение профилактического курса контролирующих препаратов.

Больным с легкой персистирующей бронхиальной астмой (2-ая ступень) противовоспалительные препараты назначаются ежедневно до достижения стойкой ремиссии. Противовоспалительная терапия при этом проводится кромогликатом натрия или недокромилем натрия.

Кромоглициевая кислота (cromoglicic acid), синоним - кромогликат натрия (Интал, Кропоз и др). В 1967 г. было показано, что кромоглициевая кислота способна предотвращать развитие бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергена. Последующие исследования показали, что препарат предотвращает развитие ранней и поздней фазы аллергенспровоцированной бронхообструкции, уменьшает бронхиальную гиперреактивность, предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, холодным воздухом и двуокисью серы, предупреждает возникновение бронхоспазма в ответ на ингаляцию аллергена. Вместе с тем кромоглициевая кислота не обладает бронходилатирующим действием и антигистаминными свойствами.

В середине 80-х годов XX века появились лекарственные формы кромоглициевой кислоты в виде дозированного аэрозоля, что дало возможность проводить лечение препаратом у детей младшего возраста. Как правило, у детей раннего возраста применяется сочетание дозированного ингалятора со спейсером и лицевой маской. Существует кромоглициевая кислота в виде раствора для ингаляции. У детей в возрасте до 2-х лет наиболее удобным является использование небулайзера, работающего при помощи воздушного компрессора. Кратность ингаляций препарата - 4 раза в день. Длительность действия - 5 ч, для повышения биодоступности при наличии у больного бронхообструкции за 5-10 мин до приема препарата рекомендуется 1-2 ингаляции симпатомиметика короткого действия (сальбутамол, фенотерол). Терапевтическое действие развивается постепенно. Эффективность препарата можно оценить через 4-6 нед от начала лечения. При достижении ремиссии дозу препарата уменьшают, иногда отменяя его полностью, хотя в последнее время считается целесообразным длительное использование кромонов в терапии бронхиальной астмы у детей как препаратов «базисной» терапии. При легкой астме с редкими приступами и длительными периодами ремиссии курсы кромоглициевой кислоты назначают для профилактики сезонных обострений. Прием кромонов с профилактической целью показан также при астме физического усилия или перед контактом с аллергеном.

Побочные эффекты препарата в основном обусловлены местными реакциями. У некоторых детей возникает раздражение слизистой оболочки полости рта, верхних дыхательных путей, кашель, иногда бронхоспазм вследствие механического воздействия частиц препарата. Хотя в литературе имеются указания на единичные случаи появления крапивницы, эозинофильной пневмонии и аллергического гранулематоза на фоне приема кромогликата натрия, тем не менее в целом препарат характеризуется хорошей переносимостью и редкими побочными эффектами.

Со второй половины 1980-х годов, помимо кромоглициевой кислоты, в клинической практике для «базисной терапии» бронхиальной астмы стал

широко использоваться ингаляционный препарат, обладающий антиаллергической и противовоспалительной активностью - недокромил натрия в виде дозированного аэрозоля для ингаляций (торговые названия - Тайлед и Тайлед минт). Недокромил натрия способен подавлять активацию и высвобождение медиаторов воспаления из эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, что связано с влиянием препарата на хлорные каналы клеточных мембран.

Противовоспалительный эффект недокромилла натрия обусловлен также способностью предотвращать миграцию эозинофилов из сосудистого русла и ингибировать активность этих клеток, восстанавливать функциональную активность мерцательного эпителия, а именно - влиять на биение ресничек, нарушенное в присутствии активированных эозинофилов, а также блокировать высвобождение эозинофилами эозинофильного катионного белка. Недокромил натрия, подобно кромоглициевой кислоте, способен ингибировать вызванный ингаляцией аллергена бронхоспазм, предотвращать поздние аллергические реакции, воздействовать на нейрогенное воспаление в бронхах. Клинические наблюдения показали, что применение недокромилла натрия улучшает функциональные показатели легких, уменьшает неспецифическую гиперреактивность бронхов. Все же считается, что механизмы действия кромонов изучены недостаточно, чтобы прогнозировать эффект у конкретного пациента. Для определения эффективности препарата у отдельных больных может потребоваться их пробное применение в течение 4-6 недель.

Препарат выпускается в форме дозированного аэрозоля для ингаляций. У взрослых и детей старше 2 лет препарат применяют для профилактики обострения астмы, начиная с дозы 2 мг (1 ингаляционная доза препарата) дважды в день до 4-8 мг 4 раза в сутки. Действие препарата следует оценивать не ранее, чем через месяц после начала лечения.

**Ориентировочные сравнительные суточные дозы (мкг)
ингаляционных кортикостероидов**

Препарат	Возраст					
	взрослые дети низкие дозы		взрослые дети средние дозы		взрослые дети высокие дозы	
Бекламетазон- ХФУ 42 или 84 мкг в 1 дозе	168-504	84-336	504-840	336- 672	>840	>672
Бекламетазон- ГФА 40 или 80 мкг в 1 дозе	80-320	80-160	240-480	160- 320	>480	>320
Будесонид-ДПИ 200 мкг в 1 дозе	200-600	100- 400	600-1200	400- 800	>1200	>800
Будесонид-неб Суспензия для ингаляции		500		1000		2000
Флунизолид 250 мкг в 1 дозе	500-1000	500- 750	1000- 2000	1000- 1250	>2000	>1250
Флютиказон ДАИ: 44,110 или 200 мкг в 1 дозе ДПИ: 50,100 или 250 мкг в 1 дозе	88-264	88-176	264-660	176- 440	>660	>440
Триаминолона ацетонид 100 мкг в 1 дозе	400-1000	400- 800	1000- 2000	800- 1200	>2000	>1200
Примечания: ХФУ - аэрозоль, содержащий фреон (хлорфторуглерод), ГФА- аэрозоль на основе гидрофлюороалкана, не содержащий фреон, ДПИ - дозирующий порошковый ингалятор, ДАИ - дозирующий аэрозольный ингалятор.						

Кромоны эффективны при легком и, в некоторых случаях, при среднетяжелом течении заболевания. Длительное, регулярное лечение препаратами, стабилизирующими мембраны тучных клеток, направлено на ликвидацию и предотвращение аллергического воспаления в бронхах, являющегося основой патогенеза бронхиальной астмы. При сохраняющихся

симптомах к терапии могут быть добавлены быстродействующие р2-агонисты. К препаратам с фиксированной комбинацией кромоглициевой кислоты и р2-агониста фенотерола относится Дитек. Причинами недостаточной эффективности кромонов у больных с легкой бронхиальной астмой могут быть недооценка степени тяжести заболевания, неправильная техника ингаляции, невыполнение рекомендаций врача. Больным со среднетяжелым (3-я ступень) течением бронхиальной астмы, резистентным к кромонам, а также с тяжелым течением болезни назначают другие противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС) в настоящее время являются наиболее эффективными средствами, с помощью которых можно контролировать течение бронхиальной астмы. Они оказывают мощное противовоспалительное действие и практически не вызывают значимых побочных явлений. К препаратам этой группы относятся беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, флунизолид, триамцинолона ацетонид. Их назначают после ликвидации тяжелого обострения бронхиальной астмы и восстановления бронхиальной проходимости. Длительное применение ингаляционных глюкокортикостероидов с мониторингом показателей функции внешнего дыхания (пикфлоуметрия) при планомерном врачебном наблюдении позволяет предупредить обострение бронхиальной астмы, обеспечить высокое качество жизни больного ребенка.

Для ИКС характерны следующие свойства:

- высокое сродство к глюкокортикостероидным рецепторам;
- достижение высоких и длительно сохраняющихся терапевтических концентраций в тканях при местном применении;
- быстрая инаktivация препарата путем биотрансформации в печени после системного применения.

Флутиказона пропионат (торговое название - Фликсотид) - ингаляционный глюкокортикостероид, обладающий высокой селективностью и сродством к глюкокортикостероидным рецепторам и мощной местной

противовоспалительной активностью. Остающаяся в ротоглотке после ингаляции часть препарата проглатывается и после всасывания в желудочно-кишечном тракте подвергается выраженной биотрансформации в печени, резко снижающей его оральную биодоступность, которая не превышает 1%.

Фликсотид выпускается в виде дозированного аэрозоля для ингаляций, не содержащего фреон, содержащего 60 ингаляционных доз по 50, 125 и 250 мкг препарата в одной дозе, а также в виде порошка в ротадисках, предназначенных для применения с дискхалером; при этом одна ингаляционная доза препарата в виде порошка может содержать 50, 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата. В настоящее время в России доступны ротадиски только в одной дозировке - 100 мкг/доза. В зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы флутиказона пропионат назначается детям старше 1 года в суточной дозе от 100 до 500 мкг в 2 приема. У детей раннего возраста используют дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером (бехихалер).

Будесонид (торговые названия: Пульмикорт, Будесонид-форте, Бенакорт) - глюкокортикостероид, обладающий выраженной противовоспалительной активностью. При ингаляции будесонида около 25% ингалируемой дозы проникает в легкие, остальная часть оседает в ротоглотке и проглатывается. Биодоступность будесонида составляет 10% от попавшей в кишечник фракции и около 28% всасывается из легких, таким образом, общая биодоступность достигает 38%. От 85 до 90% будесонида в крови связывается белками плазмы. Будесонид подвергается интенсивному метаболизму в печени, при этом образуются неактивные метаболиты, выводящиеся из организма в основном с мочой.

Будесонид выпускается в турбухалерах, содержащих по 200 ингаляционных доз препарата по 100 или 200 мкг будесонида. Суточная доза препарата в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы колеблется от 200 до 1200 мкг (чаще всего - 400-800 мкг) и распределяется на 2-4 приема. Будесонид в виде суспензии (Пульмикорт суспензия) в дозах 250 и 500 мкг используется у детей с 6-месячного возраста через небулайзер.

Ингаляционные глюкокортикостероиды способствуют уменьшению выраженности симптомов бронхиальной астмы и снижению частоты обострений, уменьшают интенсивность воспаления дыхательных путей и реактивность бронхов, улучшают функциональное состояние легких. Терапевтическая эффективность ИКС в целом выше, чем кромонов (уровень доказательности А). По сравнению с кромонами ИКС более эффективно уменьшают выраженность симптомов бронхиальной астмы и предотвращают ее обострения, улучшают функцию легких, уменьшают воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и реактивность бронхов. ИКС при тяжелом течении бронхиальной астмы у большинства детей способны нормализовать функцию легких и реактивность бронхов. В то же время у ряда таких больных лечение может и не дать такого эффекта.

Отсутствие адекватной противовоспалительной терапии может вести к ухудшению легочных функций, выраженной гиперреактивности бронхов. Эти изменения обусловлены хроническим воспалением, которое вызывает перестройку дыхательных путей с утолщением слизистой оболочки и гипертрофией гладкомышечных волокон. В связи с этим в последние годы в литературе ставится вопрос о раннем применении ИКС, однако этот вопрос требует дальнейшего обсуждения.

Наряду с кортикостероидными средствами в настоящее время в длительном лечении детей с тяжелой бронхиальной астмой используются препараты, обладающие длительным бронхорасширяющим действием. Важнейшими среди этих средств являются пролонгированные (β_2 -агонисты). Они обеспечивают профилактику бронхоспазма перед физической нагрузкой, выходом на холодный воздух, контактом с известным аллергеном, предотвращают бронхоспазм в течение дня и ночью при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме.

Таблица 4.

Пролонгированные β_2 -агоиисты

Действующее вещество	Торговое название	Форма выпуска, доза
Сальметерол	Серевент	Дозирующий аэрозольный ингалятор - 25 мкг/доза, 60 доз
Формотерол	Окис	Турбухалер 4,5 и 9 мкг/доза*, 60 доз
*доставленная доза; **	Форадил отмеренная доза.	Аэропайзер 12 мкг/доза**, 30 доз

К группе пролонгированных β_2 -агонистов относятся два препарата - сальметерол и формотерол. Сальметерол является частичным, формотерол - полным агонистом β_2 -адренорецепторов. Оба препарата оказывают выраженный бронхорасширяющий эффект, который сохраняется, по крайней мере 12 ч, однако действие формотерола начинается быстрее.

Длительнодействующие β_2 -агонисты обладают бронхолитическим эффектом, улучшают мукоцилиарный клиренс, снижают сосудистую проницаемость, уменьшают интенсивность выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов, бронхиальную гиперреактивность. При длительном использовании длительнодействующих β_2 -агонистов выявляется небольшое противовоспалительное действие этих препаратов или отсутствие усиления воспаления.

Сальметерол отличается высокой липофильностью, поэтому, активно связывается с клеточной мембраной. Молекула продвигается по мембране до β_2 -рецептора, где боковая цепь прочно связывается с экзосайтом (связывающим участком) рецептора («заякоривается»), а главная часть молекулы взаимодействует с активной частью рецептора, повторно скрепляясь и открепляясь. Этот механизм действия позволяет сальметеролу длительно воздействовать на β_2 -рецепторы: продолжительность действия сальметерола составляет 12 ч и не зависит от дозы, в отличие от формотерола, действие которого характеризуется дозозависимым эффектом. Сальметерол в 15 раз

превышает сальбутамол по силе воздействия на β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей. В дозе 50 мкг сальметерол вызывает расширение бронхов приблизительно через 15 минут.

Формотерол - β_2 -агонист с фармакологическим эффектом, сочетающим как быстрое начало действия, так и его продолжительность. Как было показано, время наступления бронхорасширяющего эффекта у формотерола и короткодействующих β_2 -агонистов сопоставимо, тогда как продолжительность действия формотерола сходна с таковой у сальметерола. Системные эффекты формотерола и эквивалентных доз сальбутамола также сопоставимы. Лучший контроль заболевания отмечался у больных с тяжелой бронхиальной астмой, получавших формотерол регулярно и по потребности, по сравнению с больными, получавшими сальбутамол, при этом снижалось количество тяжелых обострений заболевания. Формотерол хорошо переносится, а выраженность побочных эффектов не отличается от таковой при применении других β_2 -агонистов. У детей применяются сальметерол (Серевент) с 4 лет в дозе 50 мкг 2 раза в сутки и формотерол (Форадил 12 мкг/доза с помощью аэролайзера у детей старше 5 лет, Оксис 4,5 мкг/доза у детей старше 6 лет) 1-2 раза в сутки. Введение в комплекс лекарственных назначений больным с плохо контролируемой бронхиальной астмой пролонгированных β_2 -агонистов является более предпочтительным, чем увеличение дозы ИКС. Фиксированная комбинация ИКС и пролонгированного β_2 -агониста имеет более высокую терапевтическую эффективность, чем одновременное применение двух различных лекарств.

Пролонгированные β_2 -агонисты (в сочетании с ИКС) рассматриваются в настоящее время как препараты базисной терапии у больных бронхиальной астмой, плохо контролируемой с помощью ИКС. При среднетяжелой степени заболевания (3 ступень) предпочтение отдается регулярной противовоспалительной Терапии. В качестве стартовой терапии предпочтительны низкие и средние дозы ИКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами. Сегодня отдается предпочтение препаратам с фиксированной

комбинацией. Комбинация ингаляционного кортикостероида (флутиказона пропионата) и пролонгированного β_2 -агониста (сальметерола) представлена в препарате Серетид, который предназначен для регулярного ингаляционного введения. Флутиказона пропионат и сальметерол в составе Серетида обладают синергизмом действия, благодаря чему последний оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с его компонентами, используемыми в отдельных ингаляторах. Серетид выпускается

- в виде порошкового ингалятора мультидиск, каждая доза которого (всего 60 доз) содержит 50 мкг сальметерола ксинафоата в комбинации с 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата: Серетид Мультидиск 50/100 мкг, 50/250 мкг и 50/500 мкг.
- дозирующего аэрозольного ингалятора, не содержащего фреон, каждая доза которого (всего 120 доз) содержит 25 мкг сальметерола ксинафоата в комбинации с 50, 125 или 250 мкг флутиказона пропионата: Серетид 25/50 мкг, 25/125 мкг и 25/250 мкг.

При необходимости повышения дозы используется ингалятор с большей дозой флутиказона пропионата и той же дозой сальметерола.

Применение Серетида позволяет достигнуть контроля бронхиальной астмы с использованием менее высоких доз ИКС, упрощает схему лечения (уменьшение количества ингаляций), предотвращает изолированное прекращение приема пациентом ИКС, уменьшает стоимость лечения по сравнению с комбинированной терапией ИКС и β_2 -агонистом пролонгированного действия в отдельных ингаляторах.

Серетид назначается детям в возрасте 4 лет и старше с различной степенью тяжести заболевания при сохранении его симптомов, несмотря на проведение терапии ИКС, а также больным, у которых, несмотря на регулярное применение бронходилататоров и кромонов, имеется необходимость в использовании ИКС. Показана хорошая переносимость и высокая эффективность препарата у детей.

У детей старше 6 лет применяется препарат Симбикорт-турбухалер в дозе 160 мг будесонида/4,5 мкг формотерола (а также 80 мг будесонида/4,5 мкг формотерола) по 1 ингаляции 2 раза в сутки. Возможен гибкий, регулируемый режим дозирования в зависимости от состояния больного с увеличением дозы в период обострения (до 2 ингаляций 2 раза в сутки) и снижением до поддерживающей дозы (по 1 ингаляции 1 раз в сутки) при стабилизации состояния.

При необходимости усиления терапии предпочтение отдается комбинации контролирующих препаратов, а не увеличению дозы ИКС (для взрослых уровень доказательности А, для детей - уровень доказательности В).

В качестве альтернативы комбинации ИКС с пролонгированными р2-агонистами могут быть использованы их комбинации с медленно высвобождаемыми теофиллинами и антагонистами лейкотриенов, возможно также применение высоких доз ИКС. Комбинация ИКС с теофиллинами с замедленным высвобождением в низких дозах, по данным различных исследований, менее эффективна в качестве дополнительной терапии, чем пролонгированные β_2 -агонисты (уровень доказательности В), но дешевле.

Добавление антилейкотриенов к низким или высоким дозам ИКС при недостаточной эффективности терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы позволяет улучшить результаты лечения без повышения дозы ИКС (уровень доказательности В), но эта комбинация менее эффективна, чем комбинация ИКС с пролонгированными β_2 -агонистами в качестве дополнительной терапии.

Начальная терапия тяжелой бронхиальной астмы (4 степень) должна проводиться комбинацией ИКС в средних или высоких дозах с длительно действующими β_2 -агонистами. Предпочтение отдается препаратам с фиксированной комбинацией ИКС и пролонгированных β_2 -агонистов. ИКС уменьшают количество обострений во всех возрастных группах.

У некоторых детей даже на фоне терапии высокими дозами ИКС не удается достигнуть полного контроля, что может быть связано с плохим

проникновением препаратов в дыхательные пути, недостаточной дозой, гетерогенностью индивидуального ответа на противоастматическое лечение, а также недостаточным комплайнсом, т.е. невыполнением родителями рекомендаций врача.

Системные побочные эффекты ИКС определяются редко, в основном при использовании высоких доз (более 800 мкг ежедневно). В отдельных исследованиях отмечаются побочные эффекты ИКС при их применении в дозе более 400 мкг/сут.

Длительность терапии определяется возможностью достижения стабильного состояния и может составлять несколько месяцев, а при необходимости - несколько лет. В случае наступления стабильного состояния назначается терапия, соответствующая предыдущей ступени. Таким образом, речь идет не о курсе лечения, а о соответствующей состоянию терапии (рис. 1).



Контроль окружающей среды	- лечение сопутствующих состояний	
Степень тяжести бронхиальной астмы		
легкая	средней тяжести	тяжелая
доклиническая	интермиттирующая	персистирующая

Рис. 1. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы.

Для лечения детей с бронхиальной астмой также используют антилейкотриеновые препараты, которые подразделяются на ингибиторы

синтеза лейкотриенов и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Зайлетон был первым синтезированным ингибитором синтеза лейкотриенов, но неудобство его использования (4 раза в день) и возможность повышения активности печеночных трансфераз ограничили его применение. Препараты зафирлукаст (применяется с 6-летнего возраста) и монтелукаст (с 4 лет) - антагонисты лейкотриеновых рецепторов, они выпускаются в таблетированной форме. Препараты этого класса у некоторых пациентов могут использоваться в качестве монотерапии для контроля легкой бронхиальной астмы. В настоящее время имеются данные об их эффективности в комбинации с ИКС и при терапии больных с тяжелой формой заболевания (уровень доказательности В). Так как образование цистениловых лейкотриенов в дыхательных путях не ингибируется кортикостероидами, назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов дает комплементарный положительный эффект. Их сочетание с ИКС при лечении больных с тяжелой бронхиальной астмой позволяет снизить дозу стероидов. Зафирлукаст вызывает быстрое улучшение самочувствия больных и уменьшение выраженности симптомов астмы, сопровождающееся снижением потребности в β_2 -агонистах. Уже после приема первой дозы препарата отмечается существенное уменьшение выраженности дневных симптомов астмы, уменьшение числа ночных приступов.

Использование антилейкотриеновых препаратов в комбинации с ИКС наиболее оправдано у детей, страдающих «аспириновой» бронхиальной астмой. Эта форма бронхиальной астмы, как известно, отличается выраженной тяжестью течения. У пациентов с «аспириновой» астмой, 87% из которых получали кортикостероиды внутрь или ингаляционно, или и то и другое вместе, добавление к лечению монтелукаста позволило добиться существенного повышения показателя ОФВ, и снижения потребности в β_2 -агонистах.

Эффективность антигистаминных средств при бронхиальной астме у детей невелика, так как гистамин - только один из медиаторов, участвующих в патогенезе аллергического воспаления. Эти препараты показаны при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита (уровень доказательности В). В

терапии бронхиальной астмы, сочетающейся с аллергическим ринитом, используется второе поколение антигистаминных препаратов (фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, акривастин), которые обладают большей специфичностью к H1-гистаминовым рецепторам по сравнению с препаратами первого поколения. К их достоинствам также относятся длительность действия, меньшее число побочных эффектов, отсутствие или минимальная выраженность седативного действия.

Фармакотерапия острого периода бронхиальной астмы

Неотложная терапия направлена на устранение возникших симптомов бронхиальной астмы, клинически проявляющихся приступом или астматическим статусом.

Для восстановления проходимости бронхов прежде всего используются бронхоспазмолитические препараты. Выделяют 3 группы этих средств (табл. 5):

Таблица 5.

Основные группы бронхолитиков, применяемых при бронхиальной астме у детей

Группа лекарственных средств	Действующие вещества (торговые названия)
Быстродействующие (β_2 -агонисты)	сальбутамол (Вентолин) фенотерол (Беротек Н) формотерол (Форадил, Оксис) тербуталин (Бриканил)
Метилксантины	теофиллин (Эуфиллин)
Холинолитики	ипратропиума бромид (Атровент)
Комбинированные препараты	Беродуал (фенотерол + ипратропиума бромид)
Пути введения: <ul style="list-style-type: none"> • ингаляционный (аэрозольный, порошковый дозирующий ингалятор, небулайзер); • парентеральный; • пероральный 	

Таблица 6.

Агонисты адренергических рецепторов

Начало действия		Длительность действия
Быстрое	Короткое	Длительное
Медленное	фенотерол сальбутамол тербуталин	формотерол сальметерол

Таблица 7.

Препараты β_2 агонистов, используемые в терапии бронхиальной астмы

Действующее вещество	Торговое название	Форма выпуска, доза
Сальбутамол	Венголин	дозированный аэрозольный ингалятор -100 мкг/доза
	Вентолин «Легкое дыхание»	дозированный аэрозольный ингалятор -100 мкг/доза
	Вентолин небулы	раствор для небулайзера 2,5 мл - 2,5 мг
	Сальбен	циклохалер 200 мкг/доза
	Сальтос	таблетки
	Сальгим	таблетки
	Саламол	дозированный аэрозольный ингалятор -100 мкг/доза
Тербуталин	Бриканил	турбухалер 500 мкг/доза
Фенотерол	Беротек	дозированный аэрозольный ингалятор - 200 мкг/доза
	БеротекЮО	дозированный аэрозольный ингалятор -100 мкг/доза

	Беротек Н	дозированный аэрозольный ингалятор -100 мкг/доза
	Беротек	раствор для ингаляций 1 мл -1 мг
Фенотерол+ипратропиума бромид	Беродуал	дозированный аэрозольный ингалятор, в одной дозе фенотерола - 50 мкг, илратропиума бромид - 20 мкг; раствор для ингаляций 1 мл (20 капель): фенотерола - 500 мкг, илратропиума бромид - 20 мкг

β_2 -агонисты (симпатомиметики);

Метилксантины;

Холинолитики.

β_2 -агонисты - стимуляторы адренергических рецепторов. В зависимости от начала наступления эффекта они делятся на быстродействующие (1-3 мин) и бронхолитики с медленным началом действия (20 мин); в зависимости от продолжительности действия быстродействующие делятся на бронхолитики короткого (4-6 ч) и длительного (8-12 ч) действия (табл. 6, 7).

Сальбутамол (Вентолин, Сальбен, Вентолин Небулы, 0,1% раствор Сальгима для небулайзерной терапии): бронхорасширяющий эффект наступает через 3-5 мин; действие препарата достигает максимума к 40-60-й минуте; период полувыведения составляет 3-4 ч, продолжительность действия - 4-5 часов.

Сальбутамол используется с помощью дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером по 100 мкг на ингаляцию, сальбутамола сульфат используется с помощью небулайзера по 2,5 мл (1 небула содержит 2,5 мг) и назначается по 1/г-1 небуле (1,25-2,5 мг) на ингаляцию в неразбавленном виде.

Если улучшения не наступает, проводят повторно ингаляции сальбутамола по 2,5 мг каждые 20 мин в течение часа. Для детей раннего возраста доза составляет 0,1-0,15 мг/кг. При недостаточной эффективности через 20-30 мин проводится повторная ингаляция.

Фенотерол оказывает бронхолитический эффект через 3-5 мин с максимумом действия к 40-й минуте. Период полувыведения составляет 3-4 ч, а продолжительность действия - 5-6 часов. С помощью дозированного аэрозольного ингалятора у детей преимущественно используют Беротек-Н. С помощью небулайзера у детей в возрасте 6-12 лет - 5-10 капель фенотерола (0,25-0,5 мл) на ингаляцию. Если улучшение не наступает, проводят повторные ингаляции в той же дозе каждые 20 минут.

При применении β_2 -агонистов короткого действия возможны тремор рук, возбуждение, головная боль, компенсаторная тахикардия, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. Побочные эффекты чаще встречаются у детей старших возрастных групп и подростков с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также при неоднократном применении бронхоспазмолитиков. Их частота и выраженность зависят также от дозы и способа введения препарата.

Общепризнано, что использование β_2 -агонистов короткого действия в дозах выше стандартных рекомендуемых может усилить отрицательный эффект и способствовать неблагоприятному исходу заболевания. Эти препараты рекомендуется использовать не более 4 раз в сутки, и если возникает необходимость в повышении этой дозы, то требуется пересмотреть противовоспалительную терапию. Синергетический эффект достигается добавлением к β_2 -агонистам ипратропиума бромида или использованием Беродуала (фиксированная комбинация фенотерола и ипратропиума бромида), хорошо зарекомендовавшего себя у детей, начиная с раннего возраста.

При легких и среднетяжелых приступах бронхиальной астмы лучшим методом их купирования и средством быстрого достижения обратимости

бронхиальной обструкции обычно служит повторное назначение β_2 -агонистов короткого действия.

β_2 -агонисты при обострении астмы могут применяться в виде:

- дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером;
- через небулайзер.

В настоящее время при острых состояниях широкое распространение получило введение β_2 -агонистов через распылители (небулайзеры). Считается, что такое их применение способствует быстрому купированию затяжных приступов, астматических состояний. К преимуществам небулайзерной терапии относятся:

- отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля;
- возможность использования достаточных доз препарата;
- непрерывная подача лекарства с помощью компрессора;
- быстрая доставка лекарственного препарата в дыхательные пути.

В систематическом обзоре (16 рандомизированных клинических исследований) было показано, что применение высоких доз β_2 -агонистов при помощи комбинации дозирующего аэрозольного ингалятора и спейсера (4-6 доз на введение) столь же эффективно, как использование небулайзера.

Кроме этого, используют парентеральное (внутривенное или внутримышечное) введение β_2 -агонистов, однако при этих путях введения отмечается значительное учащение и усиление побочных эффектов. Поэтому в последние годы отмечается отказ от парентерального введения β_2 -агонистов.

У детей предпочтение отдается ингаляционному пути введения этих препаратов. Ингаляционные системы предоставляют оптимальную возможность для доставки препаратов непосредственно в дыхательные пути. Этот путь введения бронходилататоров имеет важное преимущество, а именно - быстрое начало действия.

Длительно действующие β_2 -агонисты с быстрым началом (формотерол) рекомендуется использовать по необходимости при легкой интермиттирующей

и персистирующей бронхиальной астме и для длительного регулярного приема при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме в сочетании с кортикостероидной терапией. Длительно действующие β_2 -агонисты с медленным началом действия (сальметерол) применяются в основном для ежедневной длительной комбинированной терапии в сочетании с ингаляционными кортикостероидами.

Препараты метилксантинового ряда (теофиллин, эуфиллин) обладают значительной бронхоспазмолитической активностью и продолжают использоваться в целях купирования симптомов бронхиальной астмы. Помимо способности угнетать активность фосфодиэстеразы, способствующей превращению цАМФ в неактивный 5-АМФ, теофиллин вызывает увеличение количества аденозиновых β_2 -рецепторов и уменьшение количества β_2 -рецепторов, что обуславливает бронходилатирующее действие препарата. Препараты метилксантинового ряда тормозят высвобождение медиаторов и синтез противовоспалительных цитокинов, усиливают синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов, улучшают сократительную способность диафрагмы. Теофиллин стимулирует сократительную способность миокарда, снимает развивающуюся во время приступа бронхиальной астмы гипертензию в системе легочной артерии, увеличивает почечный кровоток, стимулирует центральную нервную систему. В отечественной педиатрической практике наиболее часто применяется эуфиллин, содержащий 80% теофиллина и 20% этилендиамина, оказывающего антигистаминное действие.

Препараты теофиллинового ряда короткого действия при приеме внутрь относительно быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта; при этом максимальная их концентрация в крови достигается через 30-60 мин после приема. Внутривенное введение эуфиллина позволяет быстро достичь высокой концентрации теофиллина в крови.

Препараты теофиллина длительного действия выпускаются в капсулах или таблетках, после приема которых внутрь действующее вещество медленно

высвобождается в кишечном тракте; при этом максимальная концентрация теофиллина в сыворотке крови достигается через 1-3 часа.

Побочные эффекты при лечении препаратами теофиллинового ряда включают побочные явления со стороны ЦНС (раздражительность, беспокойство, головная боль, тремор), в тяжелых случаях теофиллиновой интоксикации могут возникнуть судороги. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются тошнотой, рвотой, болями в животе, разжижением стула, иногда меленой. При использовании больших доз теофиллина может отмечаться учащение мочеиспускания, покраснение кожных покровов, субфебрилитет, при внутривенном, особенно при форсированном, введении эуфиллина могут возникнуть осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, экстрасистолия, падение АД), которые иногда могут угрожать жизни больного. Опасность развития побочных явлений при лечении препаратами метилксантинового ряда возникает при концентрации теофиллина в крови более 20 мкг/мл. Медленное внутривенное капельное введение эуфиллина при развитии тяжелого приступа бронхиальной астмы и астматического статуса позволяет предотвратить возникновение побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Короткодействующие препараты теофиллина могут использоваться только для купирования обострения бронхиальной астмы, в частности тяжелого приступа астмы и астматического статуса. Они обладают таким же бронхорасширяющим эффектом, как ингаляционные β_2 - агонисты, но из-за повышенной вероятности нежелательных эффектов их следует применять только как альтернативную терапию.

Холинолитик ипратропиума бромид (Атровент) является блокатором М-холинорецепторов. Он ослабляет опосредуемое ацетилхолином влияние парасимпатической вегетативной нервной системы на внутренние органы, оказывая бронходилатирующее действие и уменьшая секреторную деятельность слизистых желез. Бронхоспазмолитическое действие холинолитиков при бронхиальной астме сопровождается угнетением секреторной

деятельности слизистых желез, что может вести к нарушению дренажной функции легких. Ипратропиума бромид характеризуется низкой растворимостью в жирах, плохо всасывается через биологические мембраны, поэтому применяется ингаляционно и оказывает местное действие. Бронхоспазмолитический эффект ипратропиума бромида возникает через 30 мин после ингаляции и в последующем достигает максимума через 1,5-2 ч при продолжительности действия до 5-6 ч. При лечении ипратропиума бромидом обычно не отмечается каких-либо выраженных побочных явлений. Ипратропиума бромид используется преимущественно у детей раннего возраста, а также в случае неэффективности β_2 -агонистов короткого действия как дополнительное средство с целью усиления их бронхолитического эффекта. Ингаляционно препарат вводят детям с помощью небулайзера по 0,4-1,0 мл (8-20 капель), с помощью дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером - в дозе от 20 до 40 мкг (1-2 дозы аэрозоля). При необходимости возможна повторная ингаляция через 30-40 мин. Беродуал является комбинированным бронхоспазмолитическим препаратом, в состав одной ингаляционной дозы которого входят 50 мкг фенотерола и 20 мкг ипратропиума бромида. Комбинированное применение этих фармакологических средств более эффективно, чем раздельное. С помощью дозированного аэрозольного ингалятора вводят 1-2 дозы Беродуала, у детей старше 3-х лет при необходимости через 5 мин - еще 2 дозы. Последующую ингаляцию следует проводить не ранее, чем через 2 часа. Детям в возрасте 3-5 лет Беродуал назначается по 1-2 дозе со спейсером большого объема.

С помощью небулайзера для купирования приступа проводят ингаляцию раствора Беродуала в дозе 1-4 мл в физиологическом растворе в течение 5-10 мин. Если улучшения не наступает, проводят повторную ингаляцию через 20 мин. У детей в возрасте до 6 лет доза препарата составляет 0,5 мл (10 капель), старше 6 лет - 1-2 мл (20-40 капель) на ингаляцию.

Глюкокортикостероиды обладают широким спектром фармакологической активности и используются при лечении больных с тяжелым и среднетяжелым

течением БА в целях осуществления контроля за течением болезни, а также для купирования тяжелых приступов бронхиальной астмы и астматического статуса.

Показания к применению системных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме:

- недостаточный эффект β_2 агонистов короткого действия;
- тяжелые и жизнеугрожающие обострения;
- купирование приступа удушья у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой;
- анамнестические указания на необходимость применения в прошлом глюкокортикостероидов для купирования обострения.

На клеточном уровне глюкокортикостероиды ингибируют развитие как острого, так и хронического воспаления за счет торможения синтеза цитокинов макрофагами и CD4-лимфоцитами, эйкозаноидов - макрофагами, а также вследствие ингибирования процесса адгезии, хемотаксиса и активации эозинофилов, пролиферации тучных клеток, уменьшения проницаемости сосудов. Терапевтический эффект системных глюкокортикостероидов при тяжелых приступах бронхиальной астмы и астматическом статусе сохраняется в течение 8-12 ч и обуславливается способностью глюкокортикостероидов уменьшать отек, ингибировать синтез эйкозаноидов, уменьшать активацию воспалительных клеток, потенцировать эффекты катехоламинов за счет повышения концентрации цАМФ. Как гидрокортизон, так и экзогенные глюкокортикостероиды оказывают негативное влияние на гипоталамус, уменьшая естественную секрецию гидрокортизона. В зависимости от продолжительности вызываемого глюкокортикостероидами торможения гипоталамо-гипофизарной системы их подразделяют на стероиды быстрого, среднего и длительного действия. Большая, чем у гидрокортизона, противовоспалительная активность синтетических глюкокортикостероидов связана с меньшим связыванием их с белками плазмы крови, более длительной циркуляцией в крови в активной форме и большим сродством к рецепторам.

При развитии тяжелого обострения у больных, имеющих в анамнезе указания на развитие асфиксии, клинической смерти, госпитализацию в отделение реанимации, проведение искусственной вентиляции легких, необходимо назначение преднизолона внутрь. Назначение преднизолона внутрь необходимо также больным, ранее неоднократно принимавшим кортикостероиды внутрь, особенно в предшествующий обострению период. Эти больные составляют группу риска по катастрофическому исходу бронхиальной астмы. Больные, которые находятся в группе повышенного риска смерти от астмы, требуют особенно тщательного мониторинга и оказания быстрой помощи при развитии обострения заболевания. Как правило, доза назначаемого внутрь преднизолона составляет 1-1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки. При лечении детей с тяжелым обострением бронхиальной астмы могут использоваться и другие кортикостероидные препараты (метилпреднизолон внутривенно, преднизон внутрь). Доза метилпреднизолона составляет от 60 до 125 мг каждые 6-8 ч внутривенно, преднизона - от 30 до 60 мг внутрь каждые 6 ч.

Таблица 8.

Препараты, используемые при обострении бронхиальной астмы через небулайзор

Растворы коротких β_2-агонистов	Растворы комбинированных препаратов	Глюкокортикоиды	Муколитики и отхаркивающие средства
сальбутамол фенотерол ипратропиума бромид	β_2 -агонист ипратропиума бромид	+суспензия будесонида	лазолван флуимуцил

Для лечения обострения бронхиальной астмы эффективно используется суспензия будесонида (Пульмикорт суспензия) - суспензия для небулайзера в пластиковых контейнерах по 2 мл (0,5 мг в 1 мл). Пульмикорт суспензию можно разбавлять физиологическим раствором, а также смешивать с растворами бронхолитиков (сальбутамол, ипратропиума бромид, Беродуал).

Доза, используемая у детей, составляет 0,25-0,5 мг (до 1 мг) дважды в день. Таким образом, в современной терапии обострений используется принцип сочетания бронхолитических и глюкокортикоидных препаратов.

Немедикаментозные методы терапии бронхиальной астмы.

В отечественной педиатрии немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы используются не одно десятилетие. Доказано благоприятное воздействие их на предупреждение приступов, уменьшение степени их тяжести. Существует также возможность снизить лекарственную нагрузку на больных. В Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы у детей рассматривались не как альтернатива стандартной, а как средства тренирующей адаптивной терапии, рекомендованной к использованию в фазе стихающего обострения и ремиссии заболевания.

Отношение педиатров к немедикаментозному лечению бронхиальной астмы неоднозначно, тем более оно различно у специалистов и родителей. Если первые нередко игнорируют немедикаментозную терапию, то вторые готовы признать за ней едва ли не ведущую роль.

Важно адекватное отношение к этим методам при их включении в комплекс терапии бронхиальной астмы.

Их использование может быть различным по объему, длительности, интенсивности, что определяется тяжестью заболевания, его периодом, наличием осложнений, сопутствующей патологии.

Немедикаментозные методы терапии бронхиальной астмы должны быть в первую очередь направлены на контроль окружающей среды. Оптимальной температурой воздуха в помещении, где находится больной, считается 19-22°C при влажности 25-35%. Необходимо беречь детей от воздействия воздушных загрязнителей внутри помещения. Речь идет, прежде всего, о пассивном курении. Особую опасность для детей и подростков представляет активное курение. В последние годы внедряются системы очистки воздуха в домах,

детских садах, школах. Апробировано два направления: одно - с использованием электроочистителя, аэроионизатора, озонатора и аэрофитогенератора, другое - с использованием экологически чистых природных солей. Оба направления обеспечивают создание гипоаллергенной атмосферы с содержанием в ней легких отрицательных ионов и соляных золь. В последние годы широкое применение нашло использование камер микроклимата в лечении респираторных аллергозов. Основным лечебным фактором микроклимата галокамеры является высокодисперсный аэрозоль натрия хлорида. Рядом авторов доказано иммунокорректирующее и гипосенсибилизирующее действие метода, установлено снижение реактивности бронхов. Галотерапия, имитирующая микроклимат солекопей, используется при бронхиальной астме, хронической обструктивной патологии. Она удлиняет ремиссию, предупреждает прогрессирование заболевания.

Могут применяться природные лечебные факторы (климат, прогулки, минеральные воды, лечебные грязи).

Хорошие результаты отмечены при восстановительном лечении на средне-высокогорных курортах. В результате климатотерапии улучшается функция внешнего дыхания, купируется экспираторный коллапс мелких бронхов, тренируется кардио-респираторная система.

Кинезитерапия (лечебная физическая терапия, массаж, вибромассаж) - один из основных методов пульмонологической реабилитации, который не только способствует повышению общего тонуса, но и стимулирует газообмен, окислительно-восстановительные процессы, предотвращает гипостаза в легких, уменьшает обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции, чему способствует дренирование и самоочищение дыхательных путей.

Лечебная физическая культура, все виды массажа (вибромассаж, подводный душ-массаж) стали неотъемлемой частью терапии, реабилитации и профилактики обострения бронхиальной астмы. Эти мероприятия оказывают неспецифическое воздействие на организм ребенка, устраняют патологические

сдвиги в работе кардио-респираторной системы, повышают функциональные возможности растущего организма.

С целью повышения устойчивости к метеорологическим колебаниям занятия ЛФК проводятся на открытом воздухе в течение всего года. Кроме того, широко используется ходьба, бег, подвижные игры. Нагрузка при этом зависит от показателей спирограммы. Для повышения закаливающего эффекта используются занятия в бассейне, пребывание в сауне, массаж, водные процедуры.

Лечебная гимнастика способствует улучшению дренажной функции бронхов, активизирует трофические процессы в тканях, способствует обучению ребенка управлять своим дыханием. При обострении бронхиальной астмы дыхательная мускулатура (межреберные мышцы и диафрагма) работает с большими перегрузками, результатом чего является утомление. Респираторная мускулатура представлена достаточно большой группой мышц, однако основное внимание исследователей уделяется диафрагме, так как она обеспечивает 1/3 дыхательного объема.

Получили патогенетическое обоснование к использованию физиотерапевтические методы, прежде всего с воздействием на иммунную систему.

УФО обладает десенсибилизирующим действием, положительно влияет на кровообращение, тканевое дыхание, стимулирует кроветворение, положительно влияет на иммунную систему, в частности усиливает комплементарную активность, повышает уровень лизоцима.

Магнитотерапия оказывает иммунокорректирующий эффект, улучшает функцию внешнего дыхания.

Иглорефлексотерапия активизирует гипофизарно-надпочечниковую систему, оказывает иммуномодулирующее действие.

Одним из биологических влияний лазерного излучения является его иммунокорректирующее свойство. При облучении гелий-неоновым лазером у больных бронхиальной астмой повышалась функциональная активность

лимфоцитов, возрастал уровень комплемента, лизоцима, что проявлялось уменьшением воспалительных реакций бронхов, в ряде случаев становилось возможным снижение дозы гормонов. Лазерное воздействие ближнего инфракрасного диапазона обладает бронхорасширяющим действием, улучшает легочный кровоток, корригирует процессы перекисного окисления липидов и иммунологические показатели.

Психологическая реабилитация должна начинаться с первой встречи педиатра (пульмонолога) с ребенком. Ее эффективность определяется профессиональным уровнем врача, его интеллигентностью, способностью вселить больному и его родителям веру в выздоровление. Имеет значение положительный контакт не только с родителями, но и другими родственниками больного ребенка, его близкими. Работа психолога, начатая на ранних этапах заболевания, способствует преодолению раздражения, депрессии, связанных с хроническим течением болезни и страха перед физической нагрузкой.

В построении программ лечения и реабилитации важно учитывать особенности отношения к недугу, которые могут отразиться на формировании внутренней картины болезни. Здесь важна роль педиатра и специалистов - пульмонологов, аллергологов, - которые должны сформировать правильное восприятие болезни ребенком и его родителями, разъясняя им причины заболевания, необходимость длительного и комплексного лечения.

В программе реабилитации детей с аллергическими заболеваниями предусматриваются:

- ясное объяснение природы болезни и формирование убеждения в хорошем прогнозе при соблюдении рекомендаций по лечению;
- понятное объяснение необходимости и важности своевременного обращения за медицинской помощью, правильного приема медикаментов;
- формирование у родителей и больных убеждения в необходимости достаточно длительно, последовательно проводить лечение.

Для успешного проведения восстановительных мероприятий необходимо активное участие ребенка. Пассивность, безинициативность нарушают становление мотивационной сферы. Исходя из этого, одной из задач является организация коррекционных занятий с целью формирования устойчивой мотивации к лечению.

Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей.

До настоящего времени единственной терапевтической стратегией лечения бронхиальной астмы, эффективность которой доказана, остаётся специфическая иммунотерапия с применением цельных аллергенов, однако применение этого метода лечения ограничено из-за ассоциированного с ним высокого риска системного побочного действия, а клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), по данным разных авторов, достигается только в 70–90%. [4]. Сущность данного метода лечения заключается во введении в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность. По сути аллергенспецифическая иммунотерапия и элиминационные мероприятия являются единственными методами этиопатогенетической терапии, способными изменить естественный ход развития болезни и предупредить дальнейшее ее прогрессирование. Правильно проведенная аллергенспецифическая иммунотерапия с учетом всех противопоказаний и показаний уменьшает степень тяжести болезни, снижает потребность в использовании лекарственных средств, предупреждает возможность развития бронхиальной астмы у детей, страдающих аллергическим ринитом. Исходя из международных рекомендаций «Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases» (1998), аллергенспецифическая иммунотерапия показана и эффективна при:

- аллергическом рините или аллергическом риноконъюнктивите;
- атопической бронхиальной астме;
- аллергических реакциях на яд перепончатокрылых.

В клинической практике аллергенспецифическая иммунотерапия применяется уже на протяжении 90 лет. Выработаны показания и противопоказания для ее проведения у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, в том числе и атопической бронхиальной астмой.

Показания к аллергенспецифической иммунотерапии при бронхиальной астме:

- четкая связь обострений болезни с воздействием причинно-значимых аллергенов;
- доказанный IgE-зависимый механизм развития бронхиальной астмы (положительные кожные пробы и высокие уровни аллергенспецифических IgE-антител)
- невозможность полного исключения причинно-значимых аллергенов из окружающей среды больного ребенка;
- сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита;
- легкое и среднетяжелое течение бронхиальной астмы.

Противопоказания:

- обострение бронхиальной астмы; >
- острые интеркуррентные и инфекционные заболевания;
- период профилактических прививок и 1-2 мес после их проведения;
- сопутствующие бронхиальной астме активный туберкулез, заболевания почек, печени, сердца и сосудов в стадии декомпенсации, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания;
- социологические факторы - стоимость лечения и отказ от него родителей;
- возраст ребенка (не рекомендуется проведение аллергенспецифической иммунотерапии детям младше 5 лет);
- непереносимость лечения;
- тяжелое течение бронхиальной астмы с показателями ОФВ₁ менее 60% от нормы и плохо поддающееся контролю с помощью лекарственных средств.

Аллергены, предназначенные для проведения аллергенспецифической иммунотерапии при бронхиальной астме

- аллергены клеща домашней пыли (*Dermatophagoides pteronisslnus*, *Dermatophagoides fahnae*);
- аллергены пыльцы растений;
- эпидермальные аллергены (в том случае, когда семья не желает расставаться с собакой или кошкой);
- аллергены плесени (имеются доказательства хорошего эффекта применения аллерговакцин *Alternaria* и *Cladosporium*).

Не рекомендуется проведение аллергенспецифической иммунотерапии грибами рода *Candida* и *Trichophitum*, а также бактериями.

Методы аллергенспецифической иммунотерапии:

- парентеральный (классический) - подкожное введение аллергенов;
- непарентеральный:
- сублингвальный;
- эндоназальный;
- пероральный.

В педиатрии предпочтение отдается непарентеральным методам введения аллергенов - сублингвальному и эндоназальному. Эффективность данных методов аллергенспецифической иммунотерапии ниже, чем парентерального, однако по своей безопасности они превосходят парентеральный способ.

Механизмы развития аллергенспецифической иммунотерапии до конца не изучены. Предполагается, что они гетерогенны и существенно зависят от природы аллергена, способа его введения, доз, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности.

Аллергенспецифическая иммунотерапия действует на все звенья аллергического процесса. Действие ее на иммунную фазу аллергической реакции связывают с переключением иммунного ответа с Т-хелперов клеток 2-го порядка на ТН1 клетки, приводящего в конечном счете к снижению продукции ИЛ-4 и увеличению интерферона-гамма. Не менее популярна теория

«блокирующих антител», согласно которой IgG конкурируют с IgE в реакции связывания с аллергеном, блокируя связывание IgE с основным аллергеном.

Аллергенспецифическая иммунотерапия влияет также на эффекторные клетки (тучные клетки), приводя как к уменьшению их количества и блокируя выброс медиаторов тучных клеток, так и уменьшая их способность к выработке медиаторов аллергии. Именно прямые эффекты аллергенспецифической иммунотерапии на клетки воспаления приводят к снижению аллергенспецифической тканевой чувствительности.

Мониторинг аллергенспецифической иммунотерапии осуществляется в течение всего времени ее проведения и основан на ежедневной оценке клинических симптомов болезни и степени снижения потребности в приеме лекарственных средств, а также оценки показателей функции внешнего дыхания, особенно ОФВ1 (данный показатель не должен быть менее 70% от должного значения в ходе лечения).

Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при бронхиальной астме оценивается по следующим критериям:

- снижение частоты возникновения приступов бронхиальной астмы;
- увеличение продолжительности ремиссии;
- , • уменьшение потребности в приеме лекарственных средств;
- снижение частоты госпитализаций, вызовов скорой помощи и врача на дом;
- уменьшение или исчезновение симптомов сопутствующего аллергического ринита или конъюнктивита.

Побочные реакции, возникающие в ходе аллергенспецифической иммунотерапии:

- неспецифические реакции - головная боль, артралгии, состояние дискомфорта, увеличение печени;
- системные реакции:
- слабые - обострение аллергического ринита или конъюнктивита с адекватной реакцией на антигистаминные препараты;

- сильные - крапивница, отек Квинке, не представляющие угрозы для жизни ребенка;
- очень сильные - анафилактический шок.

Метод аллергенспецифической иммунотерапии требует тщательного контроля со стороны медицинского персонала и должен осуществляться врачом-аллергологом или специалистом, прошедшим специальное обучение. Для предупреждения побочных реакций необходимо соблюдение всех противопоказаний при ее проведении.

Следует учитывать, что эффективность аллергенспецифической иммунотерапии ниже при поливалентной сенсibilизации, чем при моноаллергии; у детей и лиц молодого возраста, чем у пациентов зрелого возраста; у больных с неатопической бронхиальной астмой (обострение болезни на неспецифические триггеры). Продолжительность аллергенспецифической иммунотерапии составляет в среднем 3 года. Вопрос о дальнейшем проведении лечения решается индивидуально с учетом ее эффективности, переносимости и динамики сенсibilизации.

В последнее время появились публикации о целесообразности и эффективности применения в комплексной терапии аллергических заболеваний у детей селективных антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Синтезированные за последние годы на основе глубокого изучения особенностей патогенеза бронхиальной астмы антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются новым классом противовоспалительных средств, необходимых для лечения бронхиальной астмы. Антилейкотриеновые препараты включены в пошаговую терапию руководства GINA (2010).

Монтекса является селективным антагонистом лейкотриеновых рецепторов. Имеются сообщения об эффективности использования монтелукаста в лечении детей с бронхиальной астмой. [2,3]

Из 38 детей больных бронхиальной астмой, 22 ребенка составили основную группу, которым в комплексной терапии был назначен препарат Монтекса и 16

больной составил контрольную группу, которым проводилась традиционная терапия.

Диагноз бронхиальной астмы устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2002 г.). На основании клинической картины заболевания, объема терапии и показателей функции внешнего дыхания определяли тяжесть течения заболевания.

В целом, как среди мальчиков, так и среди девочек преобладали случаи с среднетяжелым клиническим течением. Среднетяжелая форма бронхиальной астмы отмечалась у 28 (73,7%), легкая у 10 (26,3%) больных. Дети с легкой астмой получали препарат в качестве монотерапии, в группе детей со среднетяжелым течением заболевания препарат был добавлен к ингаляционным глюкокортикостероидам при их недостаточной эффективности или в тех случаях, когда их снижение их дозы приводило к обострению бронхиальной астмы. Препарат назначался в течение 1 месяца в дозе 5 мг однократно перед сном. Эффективность терапии оценивалась через 2 недели и 3 месяца от начала приема препарата.

Основная группа больных бронхиальной астмой (36 пациента) получала комплексную терапию: ИГКС и Монтекса. Контрольная группа больных бронхиальной астмой (13 пациентов) - только ИГКС. Эффективность лечения определяли по четырех бальной системе: 3-отличный эффект (симптомы бронхиальной астмы исчезали полностью, улучшались показатели функциональных, лабораторных исследований); 2-хороший (симптомы бронхиальной астмы значительно уменьшились); 1 - удовлетворительный (симптомы основного и сопутствующих заболеваний исчезали, а интенсивность других значительно ослаблялись, показатели клинико-лабораторных исследований улучшались также частично); 0 - неудовлетворительный эффект.

У всех обследованных детей с бронхиальной астмой выявлялось нарушение бронхиальной проходимости, средние показатели которой до назначения Монтексы были равны ОФВ1 - 80%, МОС25 — 65%, МОС50 —

62%, МОС75 — 55%. Положительная проба на физическую нагрузку выявлялась у 45 детей.

Наблюдение показало, что комплексная терапия в сочетании с препаратами антилейкотриеновых рецепторов имеет достоверные преимущества. Уже со 5-6го дня лечения Монтексой отмечалось улучшение самочувствия больных, уменьшение потребности в ингаляционных бронхоспазмолитиках. Значительное улучшение состояния на 10- 12лечения наблюдалось у 21 (58,3%) пациентов, которое проявлялось урежением и прекращением кашля, приступов затруднительного дыхания, субъективным ощущением лучшей переносимости физической нагрузки. В последующем у всех этих детей по завершении терапии регистрировались положительные сдвиги показателей бронхиальной проходимости, повышалась толерантность к физической нагрузке. По окончании курса лечения Монтексой положительный терапевтический эффект, проявляющийся снижением частоты приступов удушья и потребности в ингаляционных глюкокортикостероидах, наблюдалась у 33 (91,7%) детей. Число приступов затруднённого дыхания и потребность в бронхоспазмолитиках существенно сократились. У 31 (86,1%) больных после лечения наряду с клиническим эффектом регистрировалось улучшение показателей бронхиальной проходимости: ОФВ1 - 87%, МОС25 - 73%, МОС50 - 69%, МОС75 - 63%. Переносимость Монтексы больными была хорошей, каких либо побочных эффектов не было отмечено. Результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности Монтексы при бронхиальной астме у детей. Применение Монтексы позволяет уменьшить дозу используемых ингаляционных глюкокортикостероидов. Сравнительная эффективность традиционной терапии БА и при включении в комплекс лечения препарата Монтекса представлена в таблице.

В основной группе отличные результаты лечения наблюдали у 6 (16,7%), хорошие у 22 (61,1%) , удовлетворительные - у 8 (22,2%). У контрольных групп пациентов отличных результатов лечения не наблюдали,

хорошие результаты отмечались у 6 (46,1%), удовлетворительные - у 4(30,8%), неудовлетворительные - у 3 (23,1%).

Таблица 9

Сравнительная эффективность традиционной терапии БА и при включении в комплекс лечения препарата Монтекса.

Способ Лечения	Эффект лечения			
	Отличны й (3)*	Хороший (2)*	Удовлетворите- льный (1)*	Неудовлетворит ельный (0)*
Монтекса	6 (16,7%)	22(61,1%)	8(22,2%)	0
Традиционное лечение	--	6 (46,1%)	4(30,8%)	3 (23,1%)

Примечание: * показатели эффективности лечения в баллах.

Особый интерес представляло изучение возможного влияния антагонистов лейкотриеновых рецепторов на синтез медиаторов воспаления, в частности, IL-1 β , обладающего множеством системных эффектов, и его специфического антагониста IL-1RA. В этих целях все дети, включенные в протокол исследования, в зависимости от применяемого лечения были разделены на две группы: получившие традиционную и комплексную терапию. Эффекты сравнивались по формуле изменений иммунных показателей и соотношения регуляции (табл. 10).

Таблица 10

Показатели цитокинов IL-1 β , IL-1RA и индекс соотношения IL-1RA/IL-1 β у обследованных детей до и после лечения

Группы	Показатели					
	IL-1 β		IL-1RA		IL-1RA/IL-1 β	
	До лечени я	После лечени я	До лечени я	После лечения (через 1	До лечени я	После лечени я

		(через 1 мес.)		мес.)		(через 1 мес.)
Контроль	2,55±0,68		104,5±2,0		43,98±2,9	
Основная группа (n=12)	7,9±0,8 1	4,1±0,5 3***	88,8±10 ,2	112,1±8,4 *	14,2±3, 5	32,5±8, 9 ***, ^
P< к контролю	0,001	-	0,05	-	0,001	-
Группа сравни я (n=10)	8,2±0,9 5	5,8±0,6 2 *, ^	92,9±8, 9	97,4±9,6	13,7±4, 2	21,9±3, 4
P< к контролю	0,001	0,01	-	-	0,001	0,01

Примечание: * - достоверность данных до лечения и после лечения (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001); ^ - достоверность данных между комплексной и традиционной терапией

Нами установлено, что традиционная терапия способствовала снижению концентрации IL-1β в периферической крови пациентов до показателя 5,8±0,62 пк/мл в среднем на группу с достоверностью P<0,05 по отношению к аналогичному показателю при поступлении и с достоверностью P<0,01 по отношению к группе здоровых детей.

Более выраженные изменения были достигнуты в группе детей, получивших комплексное лечение, в состав которого вошел препарат Монтекса. Так, концентрация цитокина IL-1β снизилась почти в 2 раза и составила в среднем на группу 4,1±0,53 пк/мл. Отмечена высокая достоверность по отношению к аналогичному показателю детей при поступлении, а также по отношению к эффекту традиционного лечения (P<0,001 и P<0,05 соответственно).

Анализ данных концентрации IL-1RA и индекса соотношения IL-1RA/IL-1β показал, что проведенное комплексное лечение способствовало усиленной

продукции рецепторного антагониста IL-1RA, что выразилось в увеличении показателя с $88,8 \pm 10,2$ пк/мл при поступлении до $112,1 \pm 8,4$ пк/мл по его окончании ($P < 0,05$). Необходимо подчеркнуть, что показатель IL-1RA превышал значения группы здоровых детей, компенсируя высокое значение провоспалительного цитокина IL-1 β в сыворотке крови ($P < 0,05$). При этом индекс соотношения IL-1RA/IL-1 β имел тенденцию к восстановлению и был равен $32,5 \pm 8,9$.

Традиционная терапия достоверно не изменила концентрацию рецепторного антагониста, и если при поступлении детей он регистрировался на значении $92,9 \pm 8,9$ пк/мл, то по окончании лечения IL-1RA в среднем на группу составил $97,4 \pm 9,6$ пк/мл. В связи с этим индекс соотношения IL-1RA/IL-1 β сохранялся на величинах $13,7 \pm 4,2$ до лечения и $21,9 \pm 3,4$ после лечения, при показатели здоровых детей 43,98, что достоверно выше ($P < 0,001$ и $P < 0,01$ соответственно).

Интерпретация низких показателей цитокинов в периферической крови при аллергических заболеваниях нередко представляет значительные трудности. С одной стороны, это показатель невысокой активности заболевания, эффективности от проводимой терапии, с другой проявление угнетения неспецифической защиты и специфического иммунитета, негативно сказывающееся на течении основного заболевания и требующего соответствующей коррекции.

Таким образом, включение в комплексную терапию бронхиальной астмы у детей антагониста лейкотриеновых рецепторов - Монтекса оказывает положительный лечебный эффект, выражающийся в снижении частоты приступов удушья и потребности в ингаляционных глюкокортикостероидах и бронхоспазмолитиках, восстановлении бронхиальной проходимости, повышении толерантности к физической нагрузке, улучшении показателей иммунного статуса и качества жизни. Это позволяет рекомендовать широкое использование Монтекса в лечении детей, больных бронхиальной астмой.

ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ.

1. Причинными факторами бронхиальной астмы являются:

- а) бытовые аллергены;
- б) пищевые аллергены;
- в) эпидермальные аллергены;
- г) пыльцевые аллергены;
- д) все вышеперечисленные.

2. Предрасполагающими факторами бронхиальной астмы являются:

- а) атопия;
- б) анемия;
- в) наследственность;
- г) частые ОРВИ;
- д) гиперреактивность бронхов.

3. Факторами, вызывающими обострение бронхиальной астмы являются:

- а) аллергены;
- б) ОРВИ;
- в) ОКИ;
- г) непереносимость продуктов, лекарств;
- д) все вышеперечисленные.

4. Клиническими критериями бронхиальной астмы являются:

- а) экспираторная одышка;
- б) кашель;
- в) цианоз носогубного треугольника;
- г) свистящие хрипы;
- д) шум трения плевры.

5. Лабораторными признаками бронхиальной астмы являются:

- а) эозинофилия;
- б) гиперферментомия;
- в) увеличение содержания Ig E;
- г) положительные пробы с аллергенами;
- д) гипоксемия, гиперкапния.

6. Нарушения, выявленные при инструментальном обследовании:

- а) обструктивный тип нарушения вентиляции легких;
- б) прирост показателей ФВД $>15\%$ при ингаляции β_2 - агонистами;
- в) снижение показателей проходимости бронхов $>15\%$ после физической нагрузки;
- г) наличие очаговых теней на рентгенографии легких;
- д) суточный разброс пиковой скорости выдоха $>20\%$.

7. Согласно классификации, какие формы бронхиальной астмы различают:

- а) латентная;
- б) легкая интермиттирующая;
- в) среднетяжелая;
- г) тяжелая;
- д) непрерывно-рецидивирующая.

8. Какими заболеваниями следует дифференцировать бронхиальную астму:

- а) аллергическим бронхитом;
- б) муковисцидозом;
- в) синдромом Вильяма – Кемпбелла;
- г) экзогенным аллергическим альвеолитом;

д) синдромом Ковасаки.

9. К какой группе препаратов относится «Монтекса»:

а) бронхолитикам;

б) гормонам;

в) антагонистам лейкотриеновых рецепторов;

г) иммунокорректорам;

д) антигистаминным.

10. Доза «Монтекса» рекомендуемая детям:

а) 3 мг;

б) 4 мг;

в) 5 мг;

г) 10 мг;

д) 12,5 мг.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская аллергология : рук. для врачей / под ред. А. А. Баранова, И. И. Балаболкина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 68
2. Иллек Я. Ю. Атопическая бронхиальная астма у детей / Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, Н. Г. Муратова. Киров, 2008. - 156 с.
3. Намазова Л. С. Бронхиальная астма / Л С. Намазова, Л М. Огородова, Н. А. Геппе // Лечащий врач. 2006. - № 4. - С. 10-19.
4. Наврузова Ш.И. Распространенность и клиника респираторных аллергозов у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях// Педиатрия. Ташкент, 2000. № 1. С.61-64.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей; Стратегия лечения и профилактика». М., 2004 - 46 с.
6. Ревякина В. А. Бронхиальная астма у детей. Современные вопросы по проблеме / В. А. Ревякина // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2006. — № 31. - С. 3-22.
7. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрение индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой / В. В. Архипов и др. // Пульмонология. 2002. - № 1. - С. 105-109
8. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Атопический дерматит / А. Г. Чучалин. М.: Атмосфера, 2002. – 272
9. Carlos E. Vaena-Cagnani Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по лечению астмы у детей.//Астма,2001.Том2. №1. С.98-99.