

23. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. P. 5–13.
24. Perkins J.A., Blakeslee D.B., Andrade B. Nasal polyps: A manifestation of allergy // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1989. Vol. 101. P. 641–645.
25. Княжеская Н.П., Потапова М.О. Бронхиальная астма и нестероидные противовоспалительные препараты // *Пульмонология.* 2003. № 6. С. 117–121.
26. Sanak M, Sampson A.P. Biosynthesis of cystenyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. Vol. 29. P. 306–313.
27. Nizankowska E., Bestynska-Krypel A., Cmiel A. et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 15. P. 863–869.
28. Nasser S.M., Lee T.H. Leukotrienes in aspirin-sensitive asthma // *Eicosanoids, aspirin and asthma.* New York: Marcel Dekker, 1998. P. 317–336.
29. Bachert C., Gevaert P., van Cauwenberge P. Nasal polyposis – a new concept on the formation of polyps // *ACI Int.* 1999. Vol. 11, N 4. P. 130–135.
30. Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E. et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 90–96.
31. Cowburn A.S., Sladek K., Soja J. et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101, N 4. P. 834–846.
32. Szczeklik A., Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. S142–S146.
33. Mastalerz L., Sanak M., Szczeklik A. Serum interleukin-5 in aspirin-induced asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 2001. Vol. 31. P. 1036–1046.
34. Лопатин А.С. Современные теории патогенеза полипозного риносинусита // *Пульмонология.* 2003. № 5. С. 110–115.
35. Mould A.W., Matthaei K.J., Young I.G., Foster P.S. Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice // *Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 1064–1071.
36. Bachert C., Wagenmann M., Rudack C. et al. The role of cytokines in infections sinusitis and nasal polyposis // *Allergy.* 1998. Vol. 53. P. 1–13.
37. Gosepath J., Hoffmann F., Schaefer D. et al. Aspirin-intolerance in patients with chronic sinusitis // *ORL.* 1999. Vol. 61. P. 146–150.
38. Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Хавинсон В.Х. Патогенез, диагностика и эффективное лечение пептидами эпифиза аспириновой бронхиальной астмы // *Пульмонология.* 2003. № 6. С. 57–63.
39. Kvetnoy I.M. Extraneal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system // *Histochem. J.* 1999. Vol. 31. P. 1–12.
40. Evsyukova H.V. The role of melatonin in pathogenesis of aspirin-sensitive asthma // *Eur. Clin. Invest.* 1999. Vol. 29, N 6. P. 563–567.
41. Brydon L., Roka F., Petit L. et al. Dual signaling of human melatonin receptors via G(i2), G(i3), and G(q11) proteins // *Mol. Endocrinol.* 1999. Vol. 13, N 12. P. 2025–2038.
42. Эмирова А.С., Татарский А.Р., Чучалин А.Г. Исследование функционального состояния тромбоцитов у больных бронхиальной астмой // *Тер. архив.* 1990. Т. 62, № 3. С. 100–102.
43. Reiter R.J., Tan D-X., Kim S.J., Qi W-B. Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1998. Vol. 41. P. 229–236.
44. Beckman J.S. Biochemistry of nitric oxide and peroxynitrite // *Nitric oxide: A modulator of cell-cell interactions in the micromoleculat* / Ed. by P. Kubes. N.Y.: R.G. Landes Company, 1995. P. 1–17.
45. Evsyukova H.V. Production of nitric oxide and prostacyclin in acetylsalicylic acid-induced asthma // *Exp. Clin. Cardiology.* 1998. Vol. 3, N 2. P. 87–89.
46. Simon M.J., Strathmann M.P., Gautam N. Diversity of G proteins in signal transduction // *Science.* 1991. Vol. 252, N 10. P. 802–808.
47. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы // *Пульмонология.* 1992. № 3. С. 23–29.

Дюбокова Т.П., Суковатых Т.Н.
БГУ, Белорусский институт правопедия

Аспириновая бронхиальная астма у детей (лекция)

Часть 2. Клинические проявления аспириновой триады. Лечение

Клиническая картина

В большинстве случаев дебюту аспириновой астмы предшествует хронический ринит, непрерывно рецидивирующий в течение многих лет и постепенно переходящий в полипозный риносинусит. При этом заболевании практически все

пазухи заполнены утолщенной полипозной слизистой оболочкой и вязкой резиноподобной слизью [1]. Нередко в отделении имеются включения мицелия гриба [2]. Наиболее характерные признаки поражения верхних дыхательных путей – заложенность носа, затрудненное носовое дыхание, ринорея. По мере прогрессирования заболевания развивается снижение обоняния или anosmia – отсутствие восприятия запахов. Нередко пациенты отмечают боль и чувство распирания в области околоносовых пазух, головные боли. Назальные симптомы протекают, как правило, тяжело, плохо поддаются лечению и значительно снижают качество жизни ребенка. Пациенты годами наблюдаются педиатром, ЛОР-врачом, аллергологом. Наиболее частыми диагнозами, маскирующими полипозный риносинусит, являются аденоиды, искривление носовой перегородки, аллергический ринит (кожные пробы с экзоаллергенами, как правило, отрицательные, но при сочетании аспириновой астмы с atopической результаты тестирования у детей могут быть положительными).

Выбор метода лечения во многом зависит от того, в руках какого специалиста оказался пациент. Консервативное лечение, как правило, неэффективно (в большинстве случаев оно неадекватное). Из-за неточного диагноза топические кортикостероиды назначают редко, а если и применяются, то в невысоких дозах, даже несмотря на тяжесть симптомов. ЛОР-врачи прибегают обычно к хирургическому вмешательству (аденотомия, подслизистая резекция перегородки носа и др.), что еще больше усугубляет ситуацию. После операции носовое дыхание не восстанавливается, и спустя некоторое время пациента оперируют повторно. В литературе описаны случаи, когда детям с аспириновой астмой выполнялось до 10–15 оперативных вмешательств на придаточных пазухах и в полости носа в связи с затрудненным носовым дыханием [3, 4].

Установлено, что от 36 до 96% пациентов, не переносящих аспирин и другие НПВП, страдают полипозом носа и пазух, а у 29–70% больных с полипозом носа, поступающих соответственно в ЛОР- и аллергологическое отделения, имеется бронхиальная астма [5, 6]. Большой разброс цифр свидетельствует о том, что своевременная диагностика аспириновой астмы во многом определяется тщательностью сбора анамнеза и полнотой обследования больных.

По некоторым данным, первые приступы удушья развиваются у детей с непереносимостью аспирина в препубертатном и пубертатном возрасте [7]. Нередко провоцирующим фактором являются хирургические вмешательства в полости носа и на околоносовых пазухах. У части детей манифестации аспириновой астмы предшествует бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (астма физического усилия) [8]. Примерно у 1/3 пациентов первый бронхоспазм связан с приемом аспирина или другого ингибитора ЦОГ. При пероральном приеме НПВП бронхоспазм развивается обычно в течение первого часа (чаще через 10–30 мин) после поступления препарата в организм. Бронхиальная обструкция сопровождается ринореей, раздражением конъюнктивы глаз, реже – появлением скарлатиноподобной сыпи на коже головы и шеи [9]. При высокой чувствительности к аспирину развивается, как правило, тяжелый бронхоспазм. Даже однократный прием препарата может вызвать анафилаксию, потерю сознания и остановку дыхания [10, 11]. Установлено, что пациенты с аспириновой астмой при обострении чаще госпитализируются в реанимационные отделения, чем больные астмой без непереносимости НПВП. Причиной тяжелого обострения астмы может быть полипотомия [12].

У большинства больных заболевание сразу приобретает тяжелое течение. Характерны выраженные обструктивные нарушения вентилиции на уровне дистальных бронхов с неполной обратимостью обструкции в ответ на ингаляцию β_2 -агониста [13].

Часть пациентов одновременно страдают atopической бронхиальной астмой, т. е. аспириновая астма сочетается у них с

атопической. При этом результаты кожного тестирования с экзоаллергенами (бытовые, пыльцевые и др.) положительные. Нередко у таких детей выявляется постнагрузочный бронхоспазм [4]. Это служит одной из причин поздней диагностики аспириновой астмы, и пациенты длительное время наблюдаются педиатром и аллергологом по поводу атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита. Но до сих пор неясно, у какого количества пациентов астма существовала ранее, еще до непереносимости аспирина, и являются ли аспирин и другие ингибиторы ЦОГ причиной развития аспириновой астмы или НПВП выступают в роли триггера астмы (хотя и за счет высокоспецифичных механизмов) [9].

Симптомы непереносимости аспирина и других НПВП могут длительное время маскироваться в связи с одновременным приемом лекарственных средств, устраняющих их бронхоконстрикторное действие (β_2 -агонисты и др.). Нередко бронхиальная обструкция, развившаяся после приема НПВП (ибупрофен и др.) у ребенка с ОРВИ, ошибочно ассоциируется с вирусной инфекцией, а не с препаратом-ингибитором ЦОГ. У таких детей в анамнезе, как правило, отсутствуют указания на непереносимость НПВП.

Бронхоспазм – не единственное проявление непереносимости аспирина и других НПВП. После приема любого из препаратов возможны как системные, так и генерализованные (анафилактика) нежелательные эффекты. Среди побочных реакций описаны кожные (гиперемия лица, кожный зуд, сыпь, отек Квинке), респираторные (затруднение дыхания, ринорея, кашель, удушье), гастроинтестинальные (тошнота, рвота, жидкий стул, боли в животе) и другие проявления. Наибольшую диагностическую ценность при аспириновой бронхиальной астме имеют симптомы поражения органов дыхания, так как их развитие связано с ингибированием циклооксигеназы.

Диагностика

Как уже отмечалось в начале лекции, классическая аспириновая астма включает триаду симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП. Отдельные компоненты аспириновой триады могут возникать в течение ряда лет в любой последовательности, в связи с чем диагностика аспириновой астмы у детей является трудной задачей. Определенную роль играют анамнез (реакция пациента на прием НПВП) и анализ клинических проявлений болезни. Наибольшие трудности представляет диагностика непереносимости аспирина или другого ингибитора ЦОГ. Вопрос приобретает особую актуальность при отсутствии четких анамнестических данных.

Для подтверждения диагноза аспириновой астмы у взрослых пациентов проводятся провокационные тесты (интраназальная и ингаляционная проба с лизин-аспирином (аспизол) с последующим мониторинрованием показателей бронхиальной проходимости [14–16]*. Методы диагностики непереносимости аспирина с помощью провокационных проб, основанных на регистрации показателей функции внешнего дыхания после приема малых доз препарата, не могут использоваться у детей ввиду высокой опасности [17]. При наличии в анамнезе указаний на непереносимость аспирина или другого НПВП нет необходимости в дополнительных методах верификации диагноза. При отсутствии анамнестических данных о непереносимости НПВП у детей рекомендуются тесты *in vitro*, основанные на способности лейкоцитов больного высвобождать лейкотриены под воздействием НПВП (индометацин) [17].

Трудности диагностики и дифференциальной диагностики аспириновой астмы возникают при сочетании ее с атопической бронхиальной астмой. Важное значение имеют данные анам-

неза. Непереносимость НПВП свидетельствует в пользу аспириновой астмы,отягощенность личного и семейного анамнеза атопическими заболеваниями, положительные результаты кожных проб с экзоаллергенами, высокие уровни общего и/или специфических IgE в крови – в пользу атопической астмы.

При сочетании их клиническая картина болезни своеобразна. Утрачивается сезонность обострений атопической бронхиальной астмы (при пыльцевой сенсибилизации), отсутствует эффект элиминации аллергенов, становится менее выраженной связь обострений с воздействием аллергенов; отсутствует (или низок) эффект специфической иммунотерапии экстрактами аллергенов. По мере прогрессирования заболевания приобретает более тяжелое течение. Развитие полипозного риносинусита на фоне непереносимости аспирина подтверждает диагноз аспириновой астмы.

Клинические ситуации, требующие исключения диагноза аспириновой бронхиальной астмы у детей:

- рецидивирующие полипы в полости носа и околоносовых пазухах;
- повторные операции в анамнезе по поводу затрудненного носового дыхания, сохраняющегося после хирургического вмешательства;
- непрерывно рецидивирующий хронический ринит, трудно поддающийся лечению, при котором не удается обнаружить сенсибилизацию к экзоаллергенам и отсутствует атопический анамнез;
- круглогодичный ринит, симптомы которого усиливаются после приема аспирина или других НПВП;
- тяжелая персистирующая бронхиальная астма, симптомы которой трудно контролируются высокими дозами ингаляционных кортикостероидов;
- затруднение носового дыхания, ринорея, удушье после употребления продуктов, содержащих природные салицилаты;
- появление респираторных симптомов у ребенка, родственники которого имеют непереносимость НПВП.

Лечение тяжелой персистирующей аспириновой бронхиальной астмы

Стартовая базисная терапия тяжелой персистирующей аспириновой астмы должна быть комбинированной. Принимая во внимание особенности патогенеза заболевания (блокада циклооксигеназы и образование цистеинил-лейкотриенов) и неспособность глюкокортикостероидов ингибировать их образование в бронхах, комбинация должна включать ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) в высоких дозах плюс пролонгированный β_2 -агонист плюс антилейкотриеновый препарат (рис. 1).

Оценка эффективности стартовой базисной терапии проводится через 4 недели от ее начала. После достижения контроля симптомов астмы лечение продолжается, как минимум, в течение 3 месяцев [18]. Затем объем лечения и дозы препаратов постепенно снижаются до минимальных, позволяющих контролировать симптомы болезни. Вначале рекомендуется уменьшать дозу ИГКС примерно на 25% каждые 3–6 месяцев (до средних доз). Затем при контроле симптомов астмы последовательно отменяют дополнительную терапию. При лечении фиксированными комбинациями ИГКС и пролонгированного β_2 -агониста уменьшение объема терапии и подбор минимально эффективной дозы осуществляют за счет препаратов с более низким содержанием глюкокортикостероида. Если при попытке снижения дозы ИГКС или уменьшении объема терапии астма выходит из-под контроля, необходимо возвратиться к предыдущему объему лечения или прежней дозе ингаляционного глюкокортикостероида.

Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально – от нескольких месяцев до нескольких лет. Согласно современной точке зрения, базисная терапия бронхи-

* Провокационная пероральная проба с аспирином в настоящее время не рекомендуется в связи с высоким риском жизнеугрожающих осложнений [9].

альной астмы должна проводиться так долго и такими дозами препаратов, чтобы она обеспечивала контроль симптомов болезни при минимуме (в идеале – отсутствии) побочных эффектов [9, 18]. Невозможность контроля симптомов аспириновой бронхиальной астмы высокими дозами ИГКС в комбинации с пролонгированными β_2 -агонистами и антилейкотриеновыми препаратами требует применения дополнительно системных глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут) до стабилизации состояния (в среднем 3–10 дней).

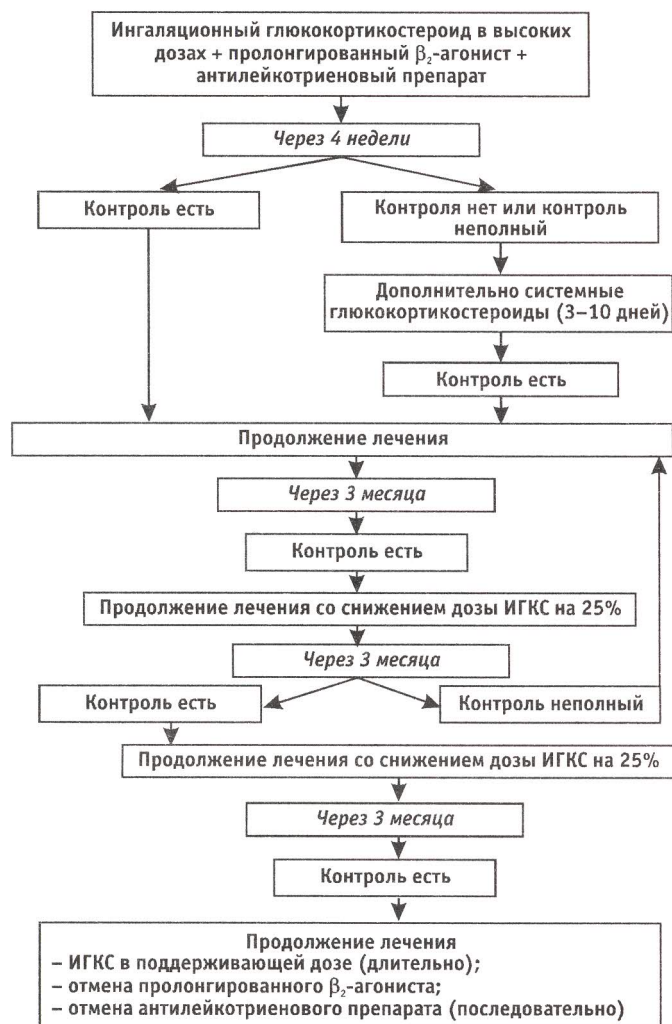


Рис. 1. Алгоритм базисной терапии тяжелой персистирующей аспириновой бронхиальной астмы у детей

В дополнение к базисной терапии показаны быстродействующие β_2 -агонисты (сальбутамол и др.) по потребности для облегчения симптомов болезни, но они не должны применяться чаще 3–4 раз в день. При потребности в средствах скорой помощи более 4 раз в сутки базисная терапия аспириновой астмы должна усиливаться.

ИГКС – препараты первой линии в базисной терапии персистирующей аспириновой бронхиальной астмы любой степени тяжести у детей. Они оказывают мощное противовоспалительное действие. В табл. 1 указаны примерно эквивалентные дозы различных ИГКС. Их комбинация с антилейкотриеновыми препаратами улучшает результаты лечения тяжелой и среднетяжелой персистирующей астмы у детей без повышения дозы гормонов, но эта комбинация менее эффективна, чем комбинация ИГКС с пролонгированными β_2 -агонистами [17, 19]. В международном руководстве GINA (2002) наиболее эффективными препаратами базисной терапии бронхиальной астмы признаны флутиказона пропионат, будесонид, бекламетазон. «Золотой стандарт» терапии – флутиказона пропионат.

К группе *пролонгированных ингаляционных β_2 -агонистов* относятся два препарата – сальметерол и формотерол (табл. 2). Сальметерол – частичный, а формотерол – полный агонист β_2 -адренорецепторов. Оба препарата оказывают продолжительный (до 12 ч) бронхорасширяющий эффект, а при длительном применении – также слабое противовоспалительное действие.

В настоящее время для базисной терапии бронхиальной астмы предпочтительны препараты с фиксированной комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов (табл. 3) [20]. Они обладают синергизмом действия, что обеспечивает их более высокую терапевтическую эффективность. Применение препаратов с фиксированной комбинацией упрощает схему лечения тяжелой персистирующей аспириновой астмы за счет уменьшения количества ингаляций, а также уменьшает стоимость лечения.

В последние годы получены данные об эффективности *антилейкотриеновых препаратов* у пациентов с аспириновой астмой [21–23]. Они подразделяются на антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст) и ингибиторы синтеза лейкотриенов (зилеутон). Зилеутон обладает гепатотоксичностью, что ограничивает его применение у детей. Монтелукаст применяется у детей с 2 лет, зафирлукаст – с 7 лет. Пранлукаст разрешен к применению лишь в некоторых странах (с 2 лет) [9].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов блокируют цистеинил-лейкотриен-1-рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, подавляя бронхоконстрикторный эффект цистеинил-лейкотриенов. Ингибиторы 5-липоксигеназы подавляют синтез всех лейкотриенов. Исследования Н.А. Дидковского и др. [23] показали, что превентивный прием аколата (зафирлукаст) предотвраща-

Таблица 1

Расчетные эквивалентные дозы (мкг) ИГКС у детей [18]

Международное наименование, лекарственная форма	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	< 12 лет	>12 лет	< 12 лет	> 12 лет	< 12 лет	> 12 лет
Бекламетазон-ХФУ (содержит фреон-хлорфторуглерод)	100–250	200–500	250–500	500–1000	> 500	>1000
Бекламетазон-ГФА (аэрозоль на основе гидро-флюороалкана, не содержит фреон)	50–200	100–250	200–400	250–500	> 400	>1000
Будесонид-ДПИ (дозировующий порошковый ингалятор)	100–200	200–600	200–600	600–1000	>600	>1000
Будесонид-небулы (суспензия для ингаляций)	250–500	500–1000	500–1000	1000–2000	>1000	>2000
Флунизолид	500–750	500–1000	750–1250	1000-2000	>1250	>2000
Флутиказон	100–200	100–250	200–400	250–500	>400	>500
Мометазона фураат	не применяется	200–400	не применяется	400–800	не применяется	>800
Триамцинолона ацетонид	400–800	400–1000	800–1200	1000–2000	>1200	>2000

ет аспирииндуцированный бронхоспазм у большинства больных аспириновой астмой. Препарат значительно снижает выброс лейкотриенов лейкоцитами пациентов с аспириновой астмой при инкубации с аспиролом *in vitro*. Комбинация антилейкотриеновых препаратов с ИГКС улучшает результаты лечения тяжелой персистирующей аспириновой астмы у детей [17]. Однако имеются сообщения, что после отмены зафирлукаста содержание лейкотриенов в крови возрастает, причем их уровень после лечения превышает исходный [24]. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования по этому вопросу. Эффективность антилейкотриеновых препаратов ниже, чем ИГКС, и они не могут заменить последние без риска утраты контроля симптомов астмы [25]. В связи с этим антилейкотриеновые препараты не должны применяться в качестве монотерапии у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой, имеющей в большинстве случаев тяжелое персистирующее течение.

Таблица 2

Пролонгированные ингаляционные β_2 -агонисты [17]

Международное наименование	Торговое название	Форма выпуска
Сальметерол	Серевент	Дозирующий аэрозольный ингалятор – 25 мкг/доза, 60 доз
Формотерол	Оксис	Турбухалер 4,5 мкг/доза и 9 мкг/доза*, 60 доз
	Форадил	Аэролайзер 12 мкг/доза**, 30 доз

* Доза, полученная пациентом; ** доза, полученная пациентом плюс доза, оставшаяся в устройстве. Серевент применяется у детей с 4 лет, форадил – с 5 лет, оксис – с 6 лет.

Таблица 3

Комбинированные препараты ИГКС и пролонгированных β_2 -агонистов (фиксированные комбинации)

Комбинированный препарат	Состав	Форма выпуска
Серетид*	Флутиказона пропионат плюс сальметерол	Порошковый ингалятор серетид мультидиск 100/50 мкг, 250/50 мкг, 500/50 мкг в 1 дозе (100, 250 или 500 мкг флутиказона в комбинации с 50 мкг сальметерола соответственно), 60 доз Дозирующий аэрозольный ингалятор (без фреона) серетид 50/25, 125/25, 250/25 мкг в 1 дозе (50, 125 или 250 мкг флутиказона в комбинации с 25 мкг сальметерола соответственно), 120 доз
Симбикорт*	Будесонид плюс формотерол	Порошковый ингалятор симбикорт турбухалер 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг в 1 дозе (80 или 160 мкг будесонида в комбинации с 4,5 мкг формотерола соответственно), 60 доз

* Серетид применяется у детей с 4 лет, симбикорт – с 6 лет.

Схема базисной противовоспалительной терапии тяжелой персистирующей аспириновой астмы у детей может быть представлена следующим образом. Лечение начинают серетидом 250/50 по одной ингаляционной дозе 2 раза в сутки в комбинации с монтелукастом* или зафирлукастом**. Терапию продолжают до достижения контроля симптомов астмы с оценкой эффективности лечения через 4 недели от его начала. При адекватном ответе указанный объем терапии сохраняют в течение 3 месяцев с момента стабилизации состояния. При полном контроле симптомов дальнейшая терапия может быть продолжена серетидом 100/50 длительно без перерыва. Контроль эффективности терапии – каждые 3 месяца [18]. Оценивают наличие симптомов, в том числе в ночные часы, потребность в

быстродействующих β_2 -агонистах, значения и суточную вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ₁. Антилейкотриеновый препарат применяют длительно (с учетом переносимости и риска побочных реакций), затем отменяют, продолжая поддерживающую терапию серетидом 100/50. В случае ухудшения контроля на фоне снижения дозы серетида рекомендуется возвратиться к исходной дозе серетида 250/50 на 1–3 месяца.

При отсутствии контроля симптомов аспириновой астмы через 4 недели от начала стартовой базисной терапии показаны дополнительно системные глюкокортикостероиды коротким курсом (преднизолон 1–2 мг/кг/сут до стабилизации состояния). В случае неполного контроля тяжелой персистирующей астмы в течение последующих 3 месяцев базисная терапия серетидом 250/50 может быть продлена еще на 3 месяца (общая продолжительность – до 6 месяцев) с последующей оценкой эффективности лечения и переходом на поддерживающую дозу серетида 100/50 длительно. Схема базисной противовоспалительной терапии персистирующей аспириновой астмы должна быть гибкой, соответствующей динамике течения болезни и состоянию пациента.

В литературе имеются сообщения о применении гемосорбции и внутривенного лазерного облучения крови у взрослых пациентов с тяжелой персистирующей аспириновой астмой [26].

Авторами новой концепции патогенеза аспириновой астмы, в основе которой лежит снижение продукции мелатонина клетками АПУД-системы, проведено слепое перекрестное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности пептидов эпифиза – эпителина и эпифамина – у взрослых больных среднетяжелой и тяжелой аспириновой бронхиальной астмой [13]. Получены предварительные обнадеживающие результаты. Аналогичных сообщений о применении указанных препаратов при аспириновой астме у детей мы не встречали.

Десенсибилизация аспирином, основанная на развитии толерантности пациента к НПВП, у детей не проводится. В случае, когда применение НПВП необходимо (например, при ревматических болезнях), могут быть рекомендованы препараты, обладающие слабой антициклооксигеназной активностью, обычно хорошо переносимые пациентами (натрия салицилат, салициламид, парацетамол и др.), либо современные селективные и избирательно действующие ингибиторы ЦОГ-2 (с осторожностью), либо препараты альтернативных групп.

Лечение полипозного риносинусита у больных аспириновой астмой

Лечение полипозного риносинусита является не менее сложной задачей, чем лечение тяжелой персистирующей бронхиальной астмы у пациентов с непереносимостью аспирина. Общепринятая в настоящее время тактика заключается в следующем. Лечение полипозного риносинусита следует начинать с медикаментозной терапии, а хирургическое вмешательство выполнять лишь при неэффективности консервативного лечения [1, 27]. Два новейших достижения медицинской науки существенно расширили возможности в лечении полипозного риносинусита – эндоскопическая ринохирургия и современные формы топических глюкокортикостероидов. Но и сегодня по-прежнему актуальны слова академика А.С. Лопатина: «Ни самая тщательная операция, ни кортикостероидная терапия не в состоянии излечить полипозный риносинусит. Однако они дают возможность значительно улучшить качество жизни больных и удлинить промежутки между рецидивами» [12].

Наилучшие результаты консервативного лечения полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой астмой достигаются при длительном применении топических глюкокортикостероидов. На сегодняшний день это единственные препараты, эффективность которых при полипозном риносинусите подтверждена на доказательном уровне. Они подавляют эозинофиль-

* Монтелукаст применяется у детей в возрасте 2–5 лет в дозе 4 мг 1 раз в сутки, с 6 лет – в дозе 5 мг 1 раз в сутки [18].

** Зафирлукаст рекомендуется в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

ное воспаление, восстанавливают проходимость носовых ходов, оказывают протективный эффект. В педиатрической практике предпочтительны топические глюкокортикостероиды с высокой противовоспалительной активностью и малой биологической доступностью (табл. 4). При применении в рекомендуемых дозах они оказывают выраженное местное действие и не вызывают системных побочных эффектов [28, 29]. Биодоступность мометазона для интраназального применения $\leq 0,1\%$, флутиказона $< 0,51\%$, т. е. оба препарата практически не попадают в системный кровоток. Полипозный риносинусит требует длительного (не менее 6 месяцев) лечения топическими кортикостероидами. При достижении контроля симптомов болезни доза снижается до поддерживающей (уменьшается вдвое у подростков старше 12 лет).

Выполнение операций у околоносовых пазухах у пациентов с аспириновой астмой требует особого подхода. Необходима тщательная предоперационная подготовка больных и правильное ведение послеоперационного периода. Российские специалисты [27, 30, 31] рекомендуют выполнять хирургическое вмешательство на фоне короткого курса терапии системными глюкокортикостероидами (3 дня до операции и 3 дня после операции). В послеоперационном периоде на длительный срок (не менее 6 месяцев) назначаются интраназально топические глюкокортикостероиды.

Большое значение имеет техника выполнения операции. Не исключено, что классические операции, сопровождающиеся радикальным удалением слизистой оболочки околоносовых пазух и носовых раковин, являются одним из факторов, способствующих постоянному рецидивированию носовых полипов и прогрессированию бронхиальной астмы. В настоящее время предпочтителен максимально щадящий характер операции.

Играет роль также метод тампонады полости носа после операции. Согласно новой методике [27, 30], используют поролоновый тампон в пальце от медицинской перчатки (вместо марлевых турунд), который оставляют в полости носа всего на одну ночь (полости пазух не тампонируют). Для предупреждения рецидива полипов в раннем послеоперационном периоде важен правильный уход за заживлением раневых поверхностей. Щадящий характер операции, выполненной на фоне курса системной глюкокортикостероидной терапии, в сочетании с последующим длительным лечением топическими кортикостероидами, отсутствие длительной тампонады полости носа в послеоперационном периоде позволяют полностью избежать обострения бронхиальной астмы и достигнуть ремиссии у подавляющего большинства оперированных больных [2, 12, 27].

Таблица 4

Топические глюкокортикостероиды с малой биодоступностью, рекомендуемые для лечения полипозного риносинусита при аспириновой бронхиальной астме у детей (препараты выбора)

Международное наименование	Торговое название, лекарственная форма	Режим дозирования (в каждую ноздрю)	Общая суточная доза, мкг*	Возраст, лет
Мометазон	Назонекс – дозированный аэрозоль для интраназального применения на 120 доз по 50 мкг в каждой	1 доза 1 раз в сутки	100	2–12
		2 дозы 1 раз в сутки	200	> 12
Флутиказон	Фликсоназе – дозированный водный спрей для интраназального применения на 120 доз по 50 мкг в каждой	1 доза 1 раз в сутки	100	3–12
		2 дозы 1 раз в сутки	200	> 12

* После достижения эффекта у подростков старше 12 лет рекомендуется вдвое уменьшить дозу (поддерживающая доза).

При тяжелом течении полипозного риносинусита, значительно снижающем качество жизни пациента, и невозможности кон-

троля симптомов рекомендуемыми дозами у подростков старше 12 лет возможно увеличение дозы вдвое. Мометазон назначается по 4 дозы в каждую ноздрю 1 раз в сутки (общая суточная доза 400 мкг). Флутиказон назначается по 2 дозы в каждую ноздрю 2 раза в сутки (общая доза 400 мкг). При достижении контроля симптомов риносинусита рекомендуется снижение дозы.

Прогноз

Однажды возникшая непереносимость НПВП сохраняется в течение всей жизни [32, 33]. Наиболее неблагоприятный прогноз имеют пациенты с аспириновой триадой и высокой чувствительностью к НПВП. Всегда в этих случаях требуется назначение высоких доз ингаляционных и топических (для интраназального применения) глюкокортикостероидов. Несмотря на активную базисную противовоспалительную терапию, заболевание быстро прогрессирует, приводя к инвалидизации пациента. Рано требуется назначение системных кортикостероидов, дозу которых приходится постепенно увеличивать в связи с быстрым развитием гормонозависимости. Считают, что у взрослых пациентов гормонозависимость при аспириновой бронхиальной астме формируется в среднем через 5 лет от манифестации [13].

Профилактика обострений аспириновой астмы и рецидивов полипозного риносинусита

Наряду с базисной противовоспалительной терапией для достижения контроля симптомов аспириновой бронхиальной астмы необходимо исключить применение НПВП – индукторов бронхоспазма у аспириновосприимчивых пациентов. Дети и их родители должны быть проинформированы об опасности применения безрецептурных анальгетиков-антипиретиков и комбинированных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту и другие НПВП. Лечащий врач обязан предоставить перечень этих лекарственных средств, а также продуктов питания, содержащих природные салицилаты.

Подлежат исключению при аспириновой астме следующие препараты.

- Кислота ацетилсалициловая; синонимы: аспирин, аспилайт, аспирин-кардио, аспирин упса, асс-ратиофарм, буфферан, буфферин, плидол, тромбо АСС, упсарин УПСА, Эйч-Эл-Пэйн и др.
- Комбинированные препараты, в состав которых входит ацетилсалициловая кислота: цитрамон П, цитрапар, цитрапак, аскофен П, алька-зельтцер, алька-прим, томапирин, аспро с витамином С и др.
- Топические НПВП, применяемые в офтальмологической практике (диклофенак капли глазные, кеторолак и др.).
- Овощи и фрукты, содержащие природные салицилаты.
- Гидрокортизона гемисукцинат [34].

Категорически запрещается добавлять аспирин при консервировании овощей и фруктов.

Наиболее безопасные НПВП для пациентов с аспириновой астмой – парацетамол (ацетаминофен) и сальсалат [35, 36]. Они являются слабыми ингибиторами ЦОГ, в связи с чем побочные эффекты при их применении развиваются редко, в большинстве случаев – при использовании высоких доз: для парацетамола – 1000 мг, для сальсалата – 2000 мг. Однако возможна высокая индивидуальная чувствительность даже к указанным препаратам.

С целью купирования лихорадки детям с аспириновой бронхиальной астмой следует рекомендовать парацетамол (с соблюдением мер предосторожности). Разовая доза парацетамола не должна превышать 500 мг, интервалы между приемами препарата – не менее 4 ч. В течение 2–3 ч после приема парацетамола аспириновосприимчивый пациент должен находиться под наблюдением.

Литература

1. Лопатин А.С. Современные теории патогенеза полипозного риносинусита // Пульмонология. 2003. № 5. С. 110–115.
2. Пискунов Г.З. Полипоз носа, околоносовых пазух и его лечение // Российская ринология. 2003. № 2. С. 10–13.
3. Мачарадзе Д.Ш. Ацетилсалициловая кислота и астма: педиатрические аспекты // Лечащий врач. 2004. № 3. С. 52–55.
4. Мачарадзе В.Ш. Бронхиальная астма у детей, связанная с непереносимостью аспирина // Педиатрия. 2001. № 6. С. 7–13.
5. Lamblin C., Tillie-Leblond L., Darras J. et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. Vol. 155. P. 99–103.
6. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma // Allergy Asthma Proc. 1996. Vol. 17. P. 243–249.
7. Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н. Мелатонин и аспириновая астма // Мед. академ. журнал. 2005. Т. 5, № 1. С. 3–14.
8. Дидковский Н.А., Трескунов В.К. Аспириновая астма // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина: В 2 т. Т. 2. М., 1997. С. 64–82.
9. Global initiative for asthma (GINA) / Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002. Publication N 02–3659.
10. Stevenson D.D. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // J. Allergy Clin. Immunol. 1984. Vol. 74. P. 617–622.
11. The diagnosis and management of anaphylaxis // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. Vol. 101, N 6, Pt. 2 (suppl.). P. S465–S528.
12. Лопатин А.С. Медикаментозное и хирургическое лечение полипозного риносинусита. Лечение синусита, ассоциированного с бронхиальной астмой // Российская ринология. 1999. № 1. С. 65–68.
13. Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Хавинсон В.Х. Патогенез, диагностика и эффективное лечение пептидами эпифиза аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология. 2003. № 6. С. 57–63.
14. Dahlen B., Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics // Eur. Respir. J. 1990. Vol. 3, N 5. P. 527–534.
15. Milewski M., Mastalerz L., Nizankowska E., Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. Vol. 101. P. 581–586.
16. Nizankowska E., Bestynska-Krypel A., Cmiel A. et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 15. P. 863–869.
17. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Науч.-практ. программа. М., 2004.
18. Pocket Guide for asthma management and prevention in children / Global strategy for asthma management and prevention (GINA): NHLBI/WHO Workshop Report, 2005. Publication N 02–3659.
19. Busse W., Nelson H., Wolfe J. et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlucast in patients with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 103. P. 1075–1080.
20. Жерносек В.Ф., Дюбокова Т.П. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков // Мед. новости. 2005. № 9. С. 39–45.
21. Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. 1998. № 1. С. 79–87.
22. Dahlen B., Nizankowska E., Szczeklik A. et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. P. 1187–1194.
23. Дидковский Н.А., Караулов А.В., Трескунов В. К. и др. Влияние аколата на продукцию лейкотриенов у больных аспириновой астмой // Пульмонология. 2004. № 5. С. 90–93.
24. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Сухова Н.И. и др. Аколлат снижает продукцию лейкотриенов при аспириновой астме // Пульмонология. 1998. № 2. С. 87–88.
25. Bleeker E.R., Welch M.J., Weinstein S.F. et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlucast in the treatment of persistent asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. P. 1123–1129.
26. Маслова Л.В. Применение гемосорбции и внутривенного облучения крови в комплексном лечении больных аспириновой астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Мн., 1996.
27. Пискунов Г.З., Ширшова А.А. Хирургическое лечение полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой и аспириновой триадой // Пульмонология. 2003. № 5. С. 44–47.
28. Жерносек В.Ф., Дюбокова Т.П. Аллергические заболевания у детей: Рук. для врачей. Мн., 2003. 335 с.
29. Жерносек В.Ф., Дюбокова Т.П. Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита у детей // Мед. новости. 2004. № 8. С. 52–57.
30. Пискунов Г.З. Выбор оптимального метода хирургического вмешательства при аллергическом рините. Предоперационная подготовка больных и ведение послеоперационного периода // Рос. ринология. 1999. № 1. С. 61–64.
31. Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Горячкина Л.А. и др. Ведение предоперационного и послеоперационного периода при функциональных внутриносовых хирургических вмешательствах: Учеб. пособие. М., 2001.
32. Szczeklik A., Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 161. P. S142–S146.
33. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. P. 5–13.
34. Szczeklik A., Nizankowska E., Czerniawska-Mysik G., Sek S. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1985. Vol. 76. P. 530–536.
35. Jenkins C. Recommending analgetics for people with asthma // Am. J. Ther. 2000. Vol. 7. P. 55–61.
36. Vives R., Canto G., Rosado A. et al. NSAIDs intolerance: clinical and diagnostic aspects // Clin. Exp. Allergy. 1998. Vol. 28 (suppl. 4). P. S3–S4.

Беляева Л.М., Колупаева Е.А., Хрусталева Е.К., Чеснова С.А.
БелМАПО

К вопросу о лечении и профилактике острой ревматической лихорадки у детей и подростков

В последние годы в Беларуси изучены особенности клинического течения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) у 60 больных. Пациенты наблюдались в течение ряда лет на базе 4-й детской клинической больницы г. Минска. Мы также выявили характер распределения и ассоциативные связи иммуногенетических маркеров системы HLA у детей и подростков с ОРЛ и их родственников 1-й степени родства. На основании полученных данных нами разработаны новые диагностические критерии, позволяющие прогнозировать течение ОРЛ у пациентов и вероятность формирования клапанных пороков сердца [5, 6]. Исходя из этих критериев, мы рекомендуем конкретные лечебно-профилактические мероприятия.

Лечение ОРЛ у детей и подростков должно быть ранним, комплексным, длительным (3–4 месяца), этапным (стационар, ревматологический санаторий, диспансерное наблюдение в поликлинике) [1, 5].

I этап. Стационарное лечение – это основной и самый важный этап терапии. Он включает в себя:

- создание ребенку соответствующего (индивидуального) лечебно-двигательного режима с занятием ЛФК;
- проведение этиопатогенетической медикаментозной терапии;
- санацию очагов хронической стрептококковой инфекции.

Пациенту с ОРЛ обязательно назначается постельный режим, его длительность зависит от активности процесса и степени поражения сердца и в среднем составляет 1–2 недели. Далее пациент переводится на полупостельный (ему разрешается ходить в туалет, в столовую, на процедуры) и позже на тренирующий режим. Перевод с одного лечебно-двигательного режима на другой осуществляется под контролем клинко-лабораторных показателей и функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Со 2–3 недели лечения больным назначается индивидуально подобранный комплекс ЛФК.

Важное значение имеет питание. Обычно больные дети не нуждаются в специальной диете, кроме случаев, сопровождающихся сердечной недостаточностью, когда предусматривается ограничение поваренной соли и жидкости. Питание больного с ревматизмом должно быть полноценным по основным пищевым ингредиентам, содержать в достаточном количестве витамины, минеральные соли, особенно соли калия и магния. При использовании гормональных препаратов и диуретиков питание корригируется дополнительным введением продуктов, содержащих калий (изюм, курага, бананы, чернослив, печеный картофель) и липотропные вещества (творог, овсяная каша и др.).

Медикаментозная терапия направлена на подавление воспалительного процесса в организме и ликвидацию стрептококковой инфекции.

С противовоспалительной целью при ОРЛ используются глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Характер, длительность, выбор средств противовоспалительной терапии зависят от состояния ребенка, степени активности и глубины иммунного воспаления, индивидуальных особенностей пациента (непереносимость ряда пре-