

УДК 616.248+616.211-002-056.3-053.4-08

**Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе**

## **Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии**

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):111-116; doi10.15574/SP.2015.71.111

*В статье представлен современный взгляд на проблему бронхиальной астмы и аллергического ринита как коморбидной патологии у детей. Рассмотрена концепция единого хронического аллергического респираторного синдрома. Согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом определено место антилейкотриенов в лечении сочетанной респираторной аллергии. Представлены рекомендации в отношении комплаенса в терапии детей с бронхиальной астмой и пути ее оптимизации. Научно обосновано применение монтелукаста в лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей.*

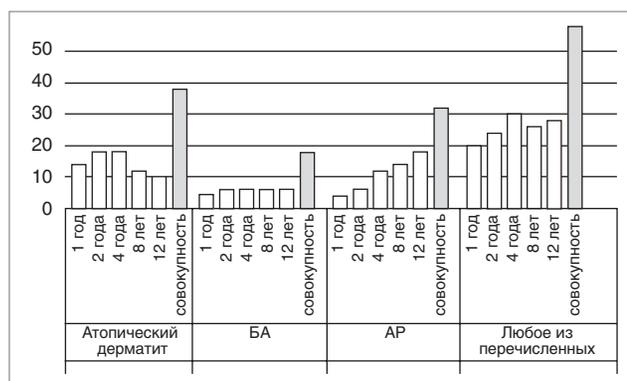
**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, лечение, дети до 6 лет.

Хронические респираторные заболевания входят в четверку неинфекционных заболеваний, находящихся сейчас в центре внимания государств-членов ООН. Всемирной организацией здравоохранения они охарактеризованы в Глобальном плане действий (Global Action Plan for the prevention of noncommunicable diseases) на период 2013–2020 гг. как тяжелое социальное и экономическое бремя. Хронические респираторные заболевания — причина 63% смертей в мире. В Украине смертность от неинфекционных заболеваний — одна из самых высоких в Европе (86% всех причин смерти), они являются причиной 70% инвалидности. Среди хронических обструктивных заболеваний легких, частота которых в Украине в четыре раза выше, чем в Европе, в детском возрасте особое место занимает бронхиальная астма (БА), заболеваемость которой ежегодно увеличивается на 2%, однако на ранних стадиях болезнь диагностируют у менее 1% больных. Астма занимает 4-е место в структуре причин общей инвалидности детей в возрасте 10–14 лет [9]. Высокий уровень инвалидизации детей часто обусловлен неконтролируемым течением БА в связи с плохой диагностикой и отсутствием лечения заболевания или низкой эффективностью стандартных схем противовоспалительной терапии у 30% детей с БА. Одной из причин резистентности к противовоспалительной терапии может быть наличие у ребенка коморбидной патологии, которая отягощает течение БА, снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз болезни.

Давно замечено, что БА, как правило, редко бывает изолированной и то на короткий период времени. С течением процесса она сочетается с различными фоновыми и сопутствующими заболеваниями, причем наиболее часто — с атопической патологией.

Известно, что существует тесная взаимосвязь между атопическими заболеваниями: так, у 20–60% взрослых больных с атопическим дерматитом отмечается БА, у 30–45% — аллергический ринит (АР) [1,4,36]. Аллергический ринит диагностируется приблизительно у 40% детей. С другой стороны, согласно данным эпидемиологических исследований, 15–40% пациентов с АР имеют БА и, в свою очередь, у 76–80% пациентов с БА отмечается АР.

С точки зрения концепции «единства дыхательных путей» логично было бы ожидать первоначального развития АР у детей первых лет жизни в сравнении с БА, поскольку именно слизистая оболочка полости носа раньше и чаще сталкивается с большой нагрузкой ингаляционными аллергенами. С учетом этого становится



**Рис.** Исследование развития атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, начиная от рождения и до 12-летнего возраста [21]

понятным, что АР должен быть предиктором формирования БА. Вместе с тем некоторые детские врачи [26,34] до сих пор считают, что он редко встречается у детей в возрасте до двух лет, а наибольшая его распространенность регистрируется у детей школьного возраста.

Однако в последние десятилетия проведено несколько крупных проспективных исследований, опровергающих такую точку зрения. Так, шведскими учеными N. Ballardini и соавт. (2012) [21] проведено эпидемиологическое исследование (BAMSE), в котором изучалось развитие наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей — атопического дерматита, БА и АР — от рождения и до 12-летнего возраста. На первом году жизни изолированный АР встречался у 2% детей, изолированная БА — у 2%, их сочетание отмечено в 1% случаев для каждого заболевания среди всех рожденных детей, что свидетельствует об одновременности возникновения БА и АР. Уже в возрасте одного года в 38% случаев наблюдалась коморбидность БА с АР и/или атопическим дерматитом, которая возрасла до 67% случаев к 12 годам жизни детей (рис.).

По данным исследования голландских педиатров E. P. de Groot и соавт. (2012) [14], у 76% детей с БА в возрасте 5–18 лет выявлен сопутствующий АР, симптомы которого в 91,7% случаев проявлялись в течение последних 12 месяцев. Больные БА в сочетании с АР имели достоверно более интенсивный воспалительный процесс, чем пациенты без АР: уровень оксида азота у них был в два раза выше ( $p=0,001$ ), а уровень общего сывороточного IgE — достоверно выше ( $p=0,020$ ). У больных с коморбидной

патологией контроль астмы был в два раза хуже, чем у пациентов без ринита. Близкие результаты ранее получили B.L.K Chawes (2011) [17] и сербские ученые S. Dimitrijevic и соавт. (2011) [22].

Наличие АР утяжеляет течение не только БА, но и других заболеваний ЛОР-органов, повышает риск развития среднего отита с перфорацией, рецидивирующего и/или хронического синусита. Аллергический ринит приводит к нарушению сна и повседневной активности детей. Пациенты с АР имеют проблемы с засыпанием, у них отмечаются эпизоды ночных пробуждений, ощущение недосыпания и усталости после отдыха [19].

Бронхиальная астма и аллергический ринит часто сочетаются, и ринит является главным фактором риска развития астмы. Однако согласно отчетам, заболеваемость АР у детей с БА широко варьирует. Японские ученые S. Masuda и соавт. [27] изучили заболеваемость АР, возраст начала хронических симптомов поражения верхних и нижних дыхательных путей и соотношения этих двух симптомов у 130 детей с астмой в возрасте 2–10 лет на основании анкет-опросников, заполненных родителями. Диагноз АР выставлялся на основании объективных исследований — риноскопии, назоцитогаммы и специфических IgE сыворотки крови (САР-RAST). Постоянные симптомы АР имели 83,8% детей с БА; 77,7% детей имели подтвержденный врачами диагноз АР. Средний возраст начала БА составил 2,8 года, а АР — 2,9 года. У 8,9% детей отмечены самые ранние симптомы ринита — в течение первого года жизни. У детей с коморбидными БА и АР ринит предшествовал астме в 33,7% случаев, у 31,7% больных БА предшествовала риниту, а у 26,7% больных БА и АР стартовали одновременно. У 7,9% детей АР был асимптоматичным. Обострение заболевания сопутствующих верхних и нижних дыхательных путей отмечалось у 34,6% из общего числа детей. Эти результаты свидетельствуют о том, что АР манифестирует в раннем возрасте у большинства детей с астмой. Персистирующие назальные симптомы в младенчестве могут указывать на развитие астмы и целесообразность раннего лечения АР [27].

По нашим данным, 52,3% детей до 3 лет с БА имели аденоидит и гипертрофию аденоидных вегетаций II–III степени, из них у 15,6% диагностирован АР [8]. Продолжение наблюдения за этими детьми показало, что 75,8% детей до 6 лет с БА имели гипертрофию аденоидных вегетаций и аденоидит, из них 65,4% — АР [7].

Одним из частых симптомов респираторной аллергии является кашель, но ему часто уделяют недостаточно внимания [2,4,11,20]. В качестве симптома БА кашель может указывать на неадекватный контроль астмы, в отсутствие wheezing-синдрома — на кашлевую форму БА. Как правило, у этой категории больных отмечается хороший ответ на применение бронхолитической и противовоспалительной терапии. Аллергический ринит также может сопровождаться кашлем вследствие постназального затекания слизи. У таких больных кашель уменьшается или исчезает после элиминации причинного аллергена, применения H1-антигистаминных средств или интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС). При сочетании АР и БА кашель часто не расценивается как симптом коморбидного состояния, хотя он, несомненно, ухудшает течение астмы и влияет на уровень ее контроля.

Ключевые положения ведения детей с БА, согласно последним рекомендациям GINA-2014 [25], следующие:

- устранение воздействия причинных факторов (элиминационные мероприятия);
- письменный астма-план действий;
- контролирующая фармакотерапия;

- фармакотерапия обострения;
- аллерген-специфическая иммунотерапия;
- реабилитация;
- обучение пациента.

Невыявленный АР у больного БА может привести к увеличению объема контролирующей терапии астмы вплоть до применения системных ГКС. В связи с этим детям с АР необходимо обследовать на наличие БА, а больных астмой — на наличие АР [15].

Взаимосвязь этих двух нозологий объясняется единым морфологическим субстратом в верхних и нижних дыхательных путях, общими триггерами и патогенетическими механизмами, а именно развитием аллергической реакции немедленного типа. В последнее время предложена концепция единого хронического аллергического респираторного синдрома, при котором явления ринита и преходящей бронхообструкции расцениваются как манифестация одного и того же заболевания в верхних и нижних дыхательных путях [33]. Общим для обоих заболеваний механизмом является развитие аллергической реакции немедленного типа, протекающей в две фазы — ранней и поздней. В реакции ранней фазы участвуют тучные клетки (мастоциты) и базофилы, на которых фиксируются специфические IgE-антитела. При присоединении к этим антителам соответствующих аллергенов из мастоцитов высвобождаются медиаторы воспаления: гистамин, повышающий проницаемость сосудов и вызывающий спазм гладких мышц, эозинофильный хемотаксический фактор, нейтрофильный хемотаксический фактор, тромбоцит-активирующий фактор, вызывающий агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них гистамина и серотонина. Активированные медиаторами эозинофилы выделяют ферменты диаминооксидазу и арилсульфатазу. Нейтрофилы же высвобождают тромбоцит-активирующий фактор и лейкотриены. В реакции поздней фазы участвуют макрофаги, эозинофилы и тромбоциты, на которых также фиксированы антитела-реагины. При соединении с соответствующим аллергеном из этих клеток выделяются медиаторы, вызывающие повреждение и развитие воспаления. Вследствие выброса медиаторов воспаления во время острой фазы происходит сокращение гладких мышц бронхов, повышается секреция слизи, усиливается кровоток в бронхах и увеличивается проницаемость сосудов, развивается отек слизистой оболочки, что ухудшает функцию легких [28].

Поздний ответ связан с выбросом цитокинов и хемокинов мастоцитами, что стимулирует пролиферацию, дифференцировку и хемотаксис эозинофилов и Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (Th2). Th2-лимфоциты, выделяя цитокины, поддерживают хроническое воспаление. В патогенез АР, таким образом, вовлекается большое число медиаторов, из которых первоначально наиболее важен гистамин [3,6]. Однако блокада рецепторов гистамина не предотвращает выброса лейкотриенов активированными макрофагами, эозинофилами и тромбоцитами.

С учетом патогенеза БА и АР становится ясным, что двунаправленная блокада рецепторов гистамина и лейкотриенов предупреждает развитие воспалительной реакции при аллергических процессах.

Цистенил-лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>) поддерживают воспаление в дыхательных путях, обеспечивая двойное действие:

1. Прямая бронхоконстрикция:
  - значительный бронхоконстрикторный эффект — в 1000 раз мощнее, чем у гистамина, и в 100 раз — чем у простагландинов;

Таблица 1

**Патофизиологические компоненты бронхообструкции и главные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов у детей**

Компонент бронхообструкции	Эффект ингаляционных глюкокортикостероидов
Воспалительная инфильтрация	Угнетают как хроническое, так и острое воспаление
Отек слизистой оболочки	Уменьшают отек тканей
Гиперсекреция вязкой слизи	Уменьшают секрецию слизи
Бронхоспазм, гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов	Не влияют
Важное свойство	Повышают число $\beta_2$ -адренорецепторов в дыхательных путях
Вывод: ИГКС оказывают воздействие на все звенья патогенеза БА, кроме гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов и бронхоспазма, но снижают гиперреактивность бронхов.	

Таблица 2

**Контролирующая терапия коморбидных аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей**

Аллергический ринит	Бронхиальная астма
Интраназальные ГКС	Ингаляционные ГКС Комбинированные (ИГКС + $\beta_2$ -агонисты длительного действия)
Антилейкотриеновые препараты	Антилейкотриеновые препараты
H1-антигистамины	—
Аллергический ринит + бронхиальная астма	
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	
Анти-IgE-препараты	
Аллерген-специфическая иммунотерапия	

— гиперреактивность бронхов в ответ на действие триггеров.

2. Провоспалительный эффект:

- увеличение проницаемости сосудов;
- отек слизистой оболочки;
- стимуляция хемотаксиса и адгезии нейтрофилов и эозинофилов, что обуславливает самоподдерживающийся процесс;
- пролиферация эпителиальных и гладкомышечных клеток, что свидетельствует о начале структурной перестройки бронхов.

В настоящий момент разработаны и успешно внедрены в клиническую практику медикаментозные средства — блокаторы рецепторов лейкотриенов и гистамина 1-го типа (H1). В международном руководстве по ведению больных АР — ARIA [13] — приведены рекомендации по его лечению в зависимости от выраженности симптоматики болезни. Основными рекомендованными группами препаратов являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС) — при всех вариантах АР, кроме сезонного АР легкой степени, а также пероральные неседативные H1-блокаторы (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, цетиризин), которые считаются препаратами выбора при легком течении АР (за исключением случаев персистирующего АР с тяжелым или среднетяжелым течением) [6]. Эти препараты быстро устраняют носовые и глазные симптомы (менее чем через час). Они умеренно эффективны при заложенности носа. Регулярный прием H1-блокаторов более эффективен и значим, чем применение по необходимости. При этом данные препараты (цетиризин, левоцетиризин и лоратадин) безопасны при длительном использовании у детей [35]. Согласно положениям GINA-2014 [25], оптимальная терапия АР может улучшить течение БА (снизить потребность в бронхолитиках, улучшить легочную функцию, уменьшить частоту обострений). H1-блокаторы второго поколения эффективны в уменьшении постнагрузочного бронхоспазма и кашля у детей с легким течением пылевой астмы и АР.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) являются альтернативной терапией первой линии в лечении легкой персистирующей БА. Получены доказательства эффективности монтелукаста в качестве началь-

ной контролирующей терапии при легкой астме у детей за счет бронхопротекции и уменьшения воспаления в дыхательных путях, о чем свидетельствует снижение уровня выдыхаемой закиси азота (NO) у дошкольников с аллергической БА. Применение монтелукаста обосновано у больных, которые не могут или не хотят принимать ингаляционные ГКС, а также в сочетании с ними, поскольку механизмы их действия отличаются и дополняют друг друга. Монтелукаст в сочетании с ингаляционными ГКС влияет на оба механизма воспаления при астме: с одной стороны, ингаляционные ГКС блокируют стероид-чувствительные медиаторы воспаления, но не подавляют образование цистеиниловых лейкотриенов в дыхательных путях у больных астмой, с другой стороны, блокаду цистеиниловых лейкотриенов осуществляет монтелукаст, что устраняет двойной путь развития воспаления (табл. 1).

Монтелукаст эффективен в лечении вирус-индуцированной бронхообструкции и уменьшении частоты ее обострений у детей в возрасте 2–5 лет [10].

Преимущества базисной терапии монтелукастом состоят также и в том, что его эффективность сопоставима с низкими дозами ингаляционных ГКС [31]; он устраняет симптомы АР — согласно инструкции, препарат показан при АР; обладает лучшим комплайенсом благодаря однократному приему и привлекательной для детей форме — жевательная таблетка; не является гормональным препаратом и не имеет применения ингаляционным путем, оказывает эффект при системном применении, поскольку вводится физиологическим (пероральным) путем.

Результаты недавних исследований [32], проведенных у 100 детей школьного возраста, страдающих сочетанным поражением БА и АР с сохраняющимися симптомами болезни, показали лучший контроль БА и уменьшение проявлений АР в случае добавления монтелукаста к терапии фиксированными комбинациями ингаляционными ГКС и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (БАДД) [23]. Кроме того, добавление монтелукаста у детей с БА в комбинации с АР и АД приводит к стабилизации атопического синдрома посредством универсального влияния на редуцирование воспаления.

Действующие международные руководства GINA-2014 (Global strategy for asthma management and prevention),

Таблица 3

**Сравнительная характеристика различных методов оценки сенсibilизации**

Пациенты, которым проводилась МД (выбор и прогноз САИ)	Совпадение результатов КПТ и sIgE (%)	sIgE к молекулам аллергенов
30 детей с «+» КПТ Der pter.	16 (80)	rDer p1, rDer p 2
30 детей с «+» КПТ Der pter.	1 (5)	rDer p10
30 детей с «+» КПТ тимофеевка	12 (60)	rPhlp1, rPhlp5b
30 детей с «+» КПТ амброзия	13 (65)	rAmb1
30 детей с «+» КПТ береза	9 (45)	rBet v1
10 детей с «+» КПТ детей Альтернатива альтерната	4 (44)	rAlt a 1

PRACTALL-2008 (Practising Allergology), ICON-2012 (International consensus on pediatric asthma) и рекомендации ARIA-2010 (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma) подчеркивают, что с помощью модификаторов лейкотриеновых рецепторов можно эффективно контролировать течение болезни [13,25,29]. Схема выбора лекарственного средства для длительного лечения БА зависит от возраста и уровня контроля течения заболевания [5]. С учетом этих документов у детей, больных БА и АР одновременно, контролирующая терапия представлена следующим образом (табл. 2).

Положение приказа МЗ Украины № 868 от 8.10.2013 [12]: у детей младше 5 лет, которые не могут получать лечение ИГКС, антагонисты рецепторов лейкотриенов являются эффективным выбором первой линии.

Преимущества данного подхода к «step down»-терапии БА у детей состоят в следующем:

- добавление монтелукаста к ингаляционным ГКС и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия на этапе «step up» позволяет усилить противовоспалительный потенциал терапии и одновременно предупредить проявление бронхоконстрикторного эффекта;
- стабильный контроль БА с продолжением противовоспалительной терапии модификаторами лейкотриенов на этапе «step down»-терапии позволяет одновременно проводить монтелукастом терапию АР и других имеющихся аллергических заболеваний;
- стабильный контроль БА и АР на этапе «step down»-терапии дает возможность безопасно проводить АСИТ.

Сотрудниками кафедры педиатрии №1 было обследовано 260 детей в возрасте от 26 мес. до 5 лет. Обследование проводилось на базе педиатрических отделений НДСБ «ОХМАТДЕТ». В первую группу обследуемых вошло 180 человек с установленным диагнозом: «Бронхиальная астма, атопическая форма различной степени тяжести, контролируемая». Вторую группу составили 80 пациентов с БА и АР. Анализ клинической характеристики показал высокую частоту атопического анамнеза (74%) и wheezing-синдрома (57%) у обследуемых детей. Однако обращали на себя внимание относительно невысокие уровни общего IgE — средний показатель 75,6 МЕ/мл (возрастной норматив <100 МЕ/мл), что подтверждает результаты современных исследований, ставя-

щие под сомнения точность данного показателя в диагностике аллергической патологии у детей. Всем детям были проведены специальные аллергологические исследования, включающие следующие методики: кожный прик-тест (КПТ), определение уровня специфических IgE, молекулярная диагностика с определением специфических IgE к аллергическим молекулам. Результаты проведенного аллергологического скрининга свидетельствуют о преобладании мультивалентной сенсibilизации, несмотря на возрастные особенности обследованных детей. В то же время обращает на себя внимание достаточно высокий процент детей, сенсibilизированных к пыльце амброзии, — 36% в первой группе и 44% во второй, что, с учетом их возрастных особенностей, в целом характеризует неблагоприятную эпидемическую ситуацию в городе и области и заставляет задуматься о будущих перспективах развития проблемы. В отношении сенсibilизации к эпидермальным аллергенам (кот) хотелось бы уточнить, что такой высокий процент сенсibilизированных детей в обеих группах (31% и 24% соответственно) не совсем четко отражает истинное положение вещей в связи с отсутствием у большинства детей анамнестических данных и возможности перекрестных реакций с сывороточным альбумином коровьего молока (Bos d 6). Высокий удельный вес детей, имеющих значимую сенсibilизацию к пыльце березы, а следовательно, и к целому ряду деревьев семейства букоцветных (дающих перекрестные реакции), соответствует представленным данным о высокой степени поллинозиса в Европе и в Украине. С целью дифференциальной диагностики ложно-положительных результатов КПТ, в связи с возможностью перекрестных реакций, и усовершенствования прогноза аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) следующим этапом стало проведение молекулярной алергодиагностики. Анализ результатов показал высокий прямой коэффициент корреляции ( $2,1 > r < 8,4$ ) между «положительным» КПТ и 2–5 классом сенсibilизации по данным молекулярной диагностики (МД) у детей обследуемых групп (табл. 3).

Завершающим этапом исследования стал собственный, в связи с возрастом обследуемых детей (3–5 лет), опыт применения сублингвальной иммунотерапии с подтвержденной (КПТ и МД) сенсibilизацией к клещам домашней пыли, которые в качестве базисной терапии

Таблица 4

**Оценка эффективности проводимой сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, в баллах**

Признак	I группа (БА), n=12			II группы (БА+АР), n=6		
	до начала терапии	через 4 мес.	через 12 мес.	до начала терапии	через 4 мес.	через 12 мес.
Затрудненное носовое дыхание	4,01±0,05	0,57±0,1	0,21±0,2	4,18±0,07	0,47±0,12	0,4±0,1
Ринорея	4,11±0,07	0,58±0,2	0,25±0,01	4,18±0,05	0,56±0,4	0,39±0,23
Чихание	2,67±0,23	0,31±0,2	0,26±0,2	2,74±0,30	0,21±0,2	0,2±0,05
Зуд в полости носа (верхнего неба)	1,92±0,2	0,8±0,3	0,51±0,25	1,5±0,24	0,67±0,05	0,45±0,24
Выделения из носа	2,9±0,25	0,3±0,2	0,22±0,1	2,56±0,27	0,32±0,05	0,31±0,2

(на начальных этапах АСИТ) получали монтелукаст. Относительно небольшое количество обследуемых детей связано, прежде всего, с возрастными особенностями и малыми сроками проведения исследования. С учетом проведенного анализа литературных данных (международных и отечественных), которые свидетельствуют о продолжающемся поиске специфических биомаркеров для оценки эффективности АСИТ и отсутствии данных доказательной медицины о биомаркерах, которые уже используются. Принимая во внимание экономическую ситуацию и международные рекомендации, оценка эффективности САИ проводилась с использованием 5-балльной визуальной аналоговой шкалы VAS (ур): до начала терапии; через 4 мес. и через 12 мес. терапии (табл. 4). До начала терапии у детей обеих групп отмечались клинические симптомы, характерные для данной нозологии, на фоне проводимой САИ отмечалось достоверное снижение выраженности симптомов. Через год от начала проводимой терапии позитивный эффект наблюдался у 91,2% детей. При моновалентной сенсibilизации положительный эффект отмечался у 98,2% пациентов, при поливалентной — в 72,7% случаев. У 48,3% детей снизилась частота острых респираторных заболеваний, уменьшилось число пропусков по болезни в дошкольных учреждениях, улучшилось качество жизни.

В заключение хотелось бы отметить, что АР является важным фактором риска развития БА, и без адекватного лечения АР невозможно достичь контроля БА. Монтелукаст представляет собой системную безопасную терапию сочетанной респираторной аллергии у детей. Монтелукаст — эффективный выбор первой линии препаратов для пробной базисной терапии у детей до 5 лет. Монтелукаст — достойная альтернатива ИГКС на этапе «step-down»-терапии БА и продолжения лечения АР.

Исследования показывают низкий уровень комплаенса у детей с БА — 50–77%, что является сложной проблемой для врача. Субоптимальная приверженность к лечению ассоциируется с недостаточным уровнем контроля БА и увеличением риска госпитализаций, частоты обострений заболевания, значительными экономическими потерями. Группу риска низкого комплаенса представляют подростки и дети из неблагополучных семей, больные БА с социальной дезадаптацией. У подростков это связано с отказом от ингаляционной терапии, психологической неуравновешенностью и приемом психоактивных веществ [16,30].

В сохранении высокой приверженности к терапии большое значение отводится частоте дозирования препарата. Так, однократный прием лекарства в течение суток обеспечивает комплаенс практически 100% больных, двукратный прием демонстрирует приверженность к лечению у 71% пациентов, тогда как четырехкратный — только у 18% больных. С учетом этих особенностей приверженности детей следует отдавать предпочтение препа-

ратам, имеющим идеальный — однократный — режим применения [24].

Кашлевой вариант астмы — это один из фенотипов астмы, представленный исключительно кашлем, характеризующийся гиперреактивностью дыхательных путей, эозинофильным воспалением и кашлем на действие бронходилататоров. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (LTRAs) являются антиастматическими препаратами с противовоспалительным и бронхорасширяющим действием. Хотя LTRAs обеспечивают противокашлевые эффекты при кашлевом варианте астмы, его механизмы не известны. В представленном исследовании для объяснения противокашлевого эффекта оценивались до и после лечения следующие параметры: кашлевая визуальная аналоговая шкала (VAS), функция легких, ответ на метахолиновый тест, чувствительность кашлевых рецепторов, количество эозинофилов в мокроте и уровень медиаторов воспаления, включая цистениловый лейкотриен В<sub>4</sub>, простагландин D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, тромбосан В<sub>2</sub>. По данным обследования 23 некурящих взрослых с кашлевым вариантом астмы монтелукаст значительно уменьшал показатели визуальной аналоговой шкалой кашля VAS (p=0,0008), число эозинофилов в мокроте (p=0,013) и чувствительность кашля (C2: p=0,007; C5: p=0,039), тогда как функция легких, чувствительность дыхательных путей и уровни медиаторов мокроты остались неизменными. Многомерный анализ показал, что лучший ответ на действие монтелукаста ассоциируется исключительно с молодым возрастом (p=0,032). Противокашлевой эффект монтелукаста при кашлевом варианте астмы может быть обусловлен не столь его бронхорасширяющими свойствами, сколь снижением активности эозинофильного воспаления [18].

Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст натрия) перспективны и действенны у детей с сочетанием АР и легкой/среднетяжелой БА различного происхождения, особенно у больных дошкольного возраста. Антилейкотриены эффективны при аспириин-индуцированных АР и астме, их использование в этих случаях способствует улучшению обоняния, назальной проходимости и более легкому течению астмы. Эффективность монтелукаста в терапии АР повышается в случае сочетания его с H<sub>1</sub>-антигистаминами. При необходимости проведения больным аллергоспецифической иммунотерапии (АСИТ) или аллертестирования отмены монтелукаста не требуется, что выгодно отличает его от пероральных H<sub>1</sub>-антигистаминов. В Украине монтелукаст разрешен к применению у детей с 2 лет, в США — с 1 года, а в странах Европы — с 6 месяцев. Препарат назначается 1 раз в сутки, у детей до 6 лет — 4 мг, до 15 лет — 5 мг, старше 15 лет — 10 мг. Монтелукаст обладает высоким профилем безопасности, равной плацебо, что позволяет использовать препарат длительными курсами (в течение года и дольше).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт та бронхіальна астма пилкової етіології у дітей: ретроспективне дослідження клінічного перебігу / С. М. Недельська, Д. О. Ярцева, В. І. Мазур [та ін.] // Современная педиатрия. — 2013. — № 1 (49). — С. 24—30.
2. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин [та ін.] // Астма та алергія. — 2014. — № 4. — С. 60—65.
3. Геппе Н. А. Роль кромонов в ліченні бронхіальної астми і алергічного риніта у дітей / Н. А. Геппе, И. В. Озерская // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2009. — № 1. — С. 11—14.
4. Гуртова М. Н. Алергічний риніт і бронхіальна астма: частота встрачаємості, причини виникнення, клініка і лічення / М. Н. Гуртова, Н. Н. Гребнева, Н. Я. Прокопьев // Молодой ученый. — 2014. — № 2. — С. 318—326.
5. Крючко Т. О. Місце антилейкотрієнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми у дітей / Т. О. Крючко, О. Я. Ткаченко, Ю. О. Вовк // Дитячий лікар. — 2013. — № 5 (26). — С. 35—38.
6. Овчаренко С. И. Алергічний риніт і бронхіальна астма: оцінка ефективності Лордестина [Електронний ресурс] / С. И. Овчаренко, В. А. Опаленова // Фарматека. — 2012. — № 15. — Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8594>.
7. Охотникова Е. Н. Бронхіальна астма, асоційована з інфекцією, у дітей: тактика антибактеріальної терапії / Е. Н. Охотникова, Г. А. Гайдучик // Современная педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — С. 23—28.

8. Охотнікова О. М. Респіраторна інфекційна захворюваність, інфекційна сенсibiliзація і бронхіальна астма у дітей раннього віку / О. М. Охотнікова // Збірник наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2006. — Вип. 15, кн. 1. — С. 787—795.
9. Про затвердження Національного плану заходів з імплементації та реалізації засад європейської політики «Здоров'я-2020: основи Європейської політики в підтримку дій держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя» щодо неінфекційних захворювань на період до 2020 року: проект розпорядження Кабінету Міністрів України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro\\_20150311\\_0.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20150311_0.html)
10. Романюк Л. И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л. И. Романюк // Астма та алергія. — 2013. — № 2. — С. 62—65.
11. Уманец Т. Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплайенса и эффективности лечения / Т. Р. Уманец // Астма та алергія. — 2015. — № 1. — С. 61—64.
12. Уніфікований протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма у дітей: наказ МОЗ України № 868 від 8.10.2013 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
13. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J. L. Brozek, J. Bousquet, C. E. Baena-Cagnani [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 126. — P. 466—476.
14. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma / E. P. de Groot, A. Nijkamp, E. J. Duiverman, P. L. P. Brand // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P. 582—587. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201168
15. Boulet L.-Ph. Asthma-related comorbidities / L.-Ph. Boulet, M. Boulay // Expert Rev. Respir. Med. — 2011. — Vol. 5 (3). — P. 377—393.
16. Burgess S. Adherence with preventive medication in childhood asthma / S. Burgess, P. Sly, S. Devadason // Pulmonary Medicine. — 2011. — Article ID 973849. — 6 p.
17. Chawes B. L. K. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis / B. L. K. Chawes // Dan. Med. Bull. — 2011. — Vol. 58 (5). — P. 4278.
18. Clinical, Physiological and Antinflammatory Effect of Montelukast in Patients with Cough Variant Asthma / M. Takemura, A. Niimi, H. Matsumoto [et al.] // Respiration. — 2012. — Vol. 83. — P. 308—315.
19. Current and Future Directions in Pediatric Allergic Rhinitis / D. Gentile, A. Bartholow, E. Valovirta [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. In Practice. — 2011. — Vol. 1 (3). — P. 214—226.
20. Dawood O. T. Medication compliance among children [Electronic resource] / O. T. Dawood, M. Izham Mlbrahim, S. Palaian // World J. Pediatr. — 2010. — Vol. 6 (3). — URL : <http://www.wjpc.com>.
21. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67. — P. 537—544.
22. Dimitrijevic S. Childhood Asthma and its Comorbidities / S. Dimitrijevic, S. Zivanovic, L. Saranac // Acta facultatis medicae naissensis. — 2011. — Vol. 28, № 2. — P. 93—88.
23. Effect of montelukast in school children with asthma and allergic rhinitis / S. Pijaskic [et al.] // Allergy. — 2007. — Vol. 62, Suppl. 83. — P. 167—551.
24. Gillissen A. Patients adherence in asthma / A. Gillissen // J. of Physiology and Pharmacology. — 2007. — Vol. 58, Suppl. 5. — P. 205—222.
25. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2014 [Electronic resource]. — URL : <http://www.ginasthma.org>.
26. Hansen T. E. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985—2008 / T. E. Hansen, B. Evjenth, J. Holt // Foundation Acta Paediatrica. — 2013. — Vol. 102. — P. 47—52.
27. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma / S. Masuda, T. Fujisawa, H. Katsumata, J. Atsuta [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. — 2008. — Vol. 19. — P. 517—522.
28. Holgate S. T. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey / S. T. Holgate // Allergy Asthma Immunol. Res. — 2013. — Posted online 2013.
29. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos, H. Arakawa, K. H. Carlsen [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976—997.
30. Katie M. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management / K. M. Buston, S. F. Wood // Family Practice. — 2000. — Vol. 17, № 2.
31. Massingham K. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with Montelukast versus inhaled corticosteroids [Electronic resource]. — URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2012.11.005>
32. Matkovskaya E. Clinical effectiveness of montelukast in children with bronchial asthma in combination with allergic rhinitis and atopic dermatitis / E. Matkovskaya, S. Bardenikova, O. Zaytseva // Allergy. — 2012. — Vol. 67, Suppl. 95. — P. 1264.
33. Obimbo E. M. Allergic rhinitis and asthma — evidence for an association / E. M. Obimbo, M. E. Levin // Curr. Allergy, Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 26, № 1.
34. Turner P. J. Allergic rhinitis in children [Text] / P. J. Turner, A. S. Kemp // J. Paediatrics and Child Health. — 2012. — Vol. 48. — P. 302—310.
35. Valovirta E. Managing co-morbid asthma with allergic rhinitis: targeting the one-airway with leukotriene receptor antagonist / E. Valovirta // WAO Journal. — 2012. — Vol. 5. — P. 210—211.
36. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013 / R. Pawankar, G. W. Canonica, S. T. Holgate [et al.]. — 239 p.

### Бронхіальна астма та алергічний риніт у дітей до 6 років: особливості терапії коморбідної патології

*О.М. Охотнікова, О.В. Шарикадзе*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

У статті наведено сучасний погляд на проблему бронхіальної астми та алергічного риніту як коморбідної патології дітей. Розглянуто концепцію єдиного хронічного алергічного респіраторного синдрому. Згідно з міжнародними і національними рекомендаціями з ведення хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт визначено місце антилейкотрієнів у лікуванні поєднаної респіраторної патології. Наведено рекомендації щодо комплаєнсу в лікуванні дітей з бронхіальною астмою та шляхи його оптимізації. Науково обґрунтовано застосування монтелукасту в лікуванні алергічного риніту та бронхіальної астми у дітей.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, алергічний риніт, комплаєнс, лікування, діти до 6 років.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):111-116; doi10.15574/SP.2015.71.111

### Bronchial asthma and allergic rhinitis in children to 6 years: opportunities of comorbid pathology

*E.N. Okhotnikova, E.V. Sharikadze*

Shupics National Medical Academy of Post-Graduated Education, Kyiv, Ukraine

The article presents a modern approach to the problem of asthma and allergic rhinitis as comorbid disease in children. Considered the concept of a single chronic allergic respiratory syndrome. According to international and national guidelines for the management of patients with asthma and allergic rhinitis the place not sedatives antihistamines and antileukotrienes in the treatment of this disease. The data on compliance in the treatment of children with asthma and ways to optimize. Scientific substantiates the use of montelukast in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children.

**Key words:** bronchial asthma, allergic rhinitis, compliance, treatment, children to 6 years.

### Сведения об авторах:

**Охотникова Елена Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 236-21-97.

**Шарикадзе О.В.** — каф. педиатрии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 236-21-97.

Статья поступила в редакцию 09.12.2015 г.