

Особенности терапии острых респираторных инфекций у пациентов с аллергией

*Кафедра госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО - к.м.н., доцент
Мамлеев Р.Н.*

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми распространенными в детском возрасте, на их долю приходится до 90% всех регистрируемых заболеваний. Причем дети, склонные к аллергии, болеют ОРИ чаще и тяжелее сверстников. А ведь по статистике к данной группе относится почти каждый третий ребенок. ОРВИ (респираторно-синтициальная, риновирусная, парагрипп, грипп) обладают способностью индуцировать синтез иммуноглобулина Е (IgE) и образование специфических IgE-антител. Поэтому при контакте с вирусной инфекцией у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, могут усугубиться аллергические симптомы, а у людей, имеющих предрасположенность к бронхиальной астме, — развиться ее приступы.

В то же время результаты многочисленных исследований показали, что у больных с аллергией в организме присутствует постоянный уровень минимального воспаления (его можно сравнить, например, с тлеющими углями костра). Минимальное персистирующее воспаление является одним из ключевых понятий в аллергологии и может быть определено как воспалительный процесс, который постоянно протекает (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию аллергенов. Минимальное персистирующее воспаление характеризуется инфильтрацией тканей воспалительными клетками (эозинофилами и нейтрофилами), а также экспрессией (активацией) межклеточных молекул адгезии (ICAM-1). Исследования последних лет показали, что симптомы аллергии не могут более рассматриваться как единственный маркер аллергического заболевания. Видимая аллергическая

симптоматика — это только «пик аллергического айсберга». При этом воспаление и сенсibilизация, играя огромную роль в патогенезе, никак не проявляются, но обязательно присутствуют при аллергическом заболевании. Такие заболевания, как бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергические риниты, даже в период клинической ремиссии должны рассматриваться как хронические воспалительные заболевания, а пациенты должны получать противовоспалительную терапию.

Крайне важен, в том числе и с точки зрения обоснования противовоспалительной терапии у пациентов с аллергическими заболеваниями, и тот факт, что ICAM-1 (повышение которого связано с наличием минимального персистирующего воспаления) является рецептором для 90% риновирусов, использующих межклеточные молекулы адгезии для проникновения в эпителиальные клетки человека. Это в значительной степени объясняет склонность больных аллергией к частым ОРВИ. Безусловно, все эти факты могут играть важную роль в повышении восприимчивости пациентов к риновирусной инфекции, т. е. увеличивают вероятность заболевания.

Таким образом, минимальное персистирующее воспаление у детей, склонных к аллергии, не имеет отчетливых клинических признаков, но при попадании в организм аллергенов воспалительный процесс вспыхивает с новой силой, проявляясь в виде выраженных аллергических реакций. Следует также учитывать, что не только аллергены способны вызвать такое действие, но и непосредственно сами возбудители ОРВИ.

В настоящее время установлено, что для пациентов, склонных к аллергическим реакциям, характерны особенности иммунного ответа, обуславливающие частое развитие ОРВИ. Во-первых, это снижение синтеза γ -интерферона, уровень которого во многом определяет тяжесть течения

атопического заболевания, в результате ослабевает противовирусная и противомикробная защита.

Во-вторых, у пациентов с аллергией некоторые вирусы изменяют активность межклеточных молекул адгезии и тем самым повышают свою способность проникать в клетки респираторного эпителия. Тем самым они не только увеличивают вероятность развития инфекции, но и способствуют проявлению аллергических реакций (например, заложенности носа). Эти факты в значительной степени объясняют склонность больных аллергией к частым ОРВИ.

В-третьих, у маленьких детей с наследственной предрасположенностью к аллергии частые ОРИ существенно повышают риск развития аллергических заболеваний, и в первую очередь — бронхиальной астмы. Известно, что у детей первых лет жизни риновирусная инфекция часто предшествует возникновению первых симптомов бронхиальной астмы. Возможно, что в этих случаях еще до возникновения симптомов бронхиальной астмы имело место минимальное персистирующее аллергическое воспаление дыхательных путей, вызвавшее экспрессию ICAM-1, которое облегчило развитие риновирусной инфекции. Риновирусная инфекция, наслоившись, в свою очередь, через активизацию цитологических процессов ведет к манифестации клинических проявлений аллергии.

Таким образом, формируется замкнутый круг: склонность к аллергии провоцирует внедрение респираторных вирусов, а затем вирусы способствуют развитию клинических симптомов аллергии.

Есть ли способ разорвать этот замкнутый круг? Да, если правильно и своевременно лечить ОРИ. Существует ошибочное мнение, что ОРИ можно не лечить: заболевание «пройдет» самостоятельно. Однако ОРИ у людей, склонных к аллергии, без адекватного лечения часто принимают осложненное или хроническое течение, легкий ринит может закончиться

тяжелой пневмонией, синуситом или развитием приступа бронхиальной астмы. ОРВИ могут вызвать и обострение хронических заболеваний, таких как гломерулонефрит, заболевания сердца и др. Своевременная терапия ОРВИ способствует более быстрому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений. Безусловно, лечение ОРВИ должно быть комплексным и направляться не только на ликвидацию симптомов болезни. При выборе терапии обязательно следует учитывать воспалительный компонент заболевания. С этой целью у пациентов с аллергией в схему терапии ОРВИ в настоящее время рекомендуют включать антигистаминные препараты последнего поколения.

Известно, что антигистаминные препараты повсеместно используются в лечении ОРВИ и у детей, не имеющих отягощенного преморбидного фона, однако эта практика недостаточно научно обоснована. В то же время согласно национальной Научно-практической программе «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» (2002) рекомендуется назначать антигистаминные препараты всем пациентам с ОРВИ при наличии у них аллергических заболеваний или высокого риска их развития. Однако уточняется, что использовать при этом антигистаминные препараты первого поколения, например супрастин, тавегил, димедрол, фенистил, нежелательно.

Дело в том, что эти препараты, достаточно эффективно блокирующие H₁-гистаминовые рецепторы, не обладают противовоспалительным действием. Кроме того, они вызывают сонливость, головокружение, нарушают координацию. К антигистаминным препаратам первого поколения быстро развивается привыкание, и уже через неделю приходится назначать другое лечение. Важно помнить, что антигистаминные препараты первого поколения обладают и M-холинолитическим эффектом, следовательно, вызывают сухость слизистых оболочек и затрудняют отхождение и без того вязкой мокроты у больных с ОРВИ, поэтому их нежелательно назначать

пациентам с аллергическим ринитом, поллинозом, обструктивным бронхитом. Антигистаминные препараты первого поколения нельзя использовать у больных бронхиальной астмой. Во-первых, повышая вязкость мокроты, эти препараты усиливают обструкцию бронхов, тем самым ухудшают течение заболевания. Во-вторых, пациенты с бронхиальной астмой нуждаются прежде всего в уменьшении аллергического воспаления и снижении количества рецепторов, которые помогают вирусам внедряться в слизистую дыхательных путей.

Основными преимуществами H_1 -гистаминоблокаторов являются очень высокая эффективность, продолжительность действия до 24 ч, они не вызывают сонливости, привыкания, не сушат слизистые оболочки и, что очень важно, обладают противовоспалительным действием.

Многочисленными исследованиями доказано, что одним из наиболее эффективных и безопасных антигистаминных препаратов последнего поколения является цетиризин (зиртек). За счет своего двойного действия (антигистаминного и противовоспалительного) зиртек предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противовоспалительным действием, уменьшает заложенность носа. Эффект наступает уже через полчаса и сохраняется более суток. Применять зиртек можно длительно, при необходимости — несколько месяцев. Препарат практически не вызывает сонливости, не увеличивает вязкости бронхиального секрета. Его назначение оправдано у всех больных с ОРВИ, страдающих бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом, а также склонных к развитию аллергических реакций. Уникальным свойством препарата также является способность существенно снижать риск развития бронхиальной астмы у лиц, имеющих предрасположенность к данному заболеванию.

Зиртек безопасен, что доказано многочисленными исследованиями. Это единственный антигистаминный препарат последнего поколения, разрешенный к применению у детей начиная с 6-месячного возраста.

Возможность длительного приема зиртека у детей, склонных к аллергии и часто болеющих ОРВИ, особенно важна в случае гиперплазии аденоидных вегетаций (аденоидов), поскольку у 30–40% детей раннего возраста именно аллергическое воспаление стимулирует их стремительное увеличение уже к двум годам, выходящее за пределы физиологической гиперплазии, характерной для детей до 5 лет. Персистирующие инфекции носоглотки и аллергическое воспаление способствуют увеличению аденоидных вегетаций у 70% детей школьного возраста, задерживая их возрастную физиологическую инволюцию.

Таким больным для улучшения носового дыхания необходим более длительный прием антигистаминных препаратов последнего поколения (в течение 2–3 мес), с помощью которых удастся не только контролировать симптоматику ринита (зуд, чихание, ринорея), но и глобально уменьшать отечно-воспалительные реакции со стороны лимфоидной ткани. Именно аллергическое воспаление является причиной продолжающегося роста аденоидных вегетаций у детей, перенесших удаление аденоидов (аденотомию). Поэтому если у больных с аллергией предпринимаются такие вмешательства (по строгим показаниям), то в послеоперационном периоде целесообразно назначение 2–3-недельного лечения антигистаминными препаратами последнего поколения с выраженным противоотечным эффектом.

У детей с аллергическими заболеваниями и гиперплазией аденоидных вегетаций для улучшения носового дыхания необходим более длительный прием антигистаминных препаратов последнего поколения (в течение 2–3 мес), что дает возможность существенно уменьшить размер аденоидов за

счет положительного влияния на отечно-воспалительные реакции со стороны лимфоидной ткани, а также предупредить рост аденоидных вегетаций у детей, перенесших аденотомию.

Целесообразность применения антигистаминных препаратов при бронхиальной астме широко обсуждается. Важный вывод был сделан Van De Venne и соавторами (2001). Их исследования показали, что введение зиртека в схему комплексной терапии персистирующей бронхиальной астмы способствует уменьшению потребности в β_2 -адреномиметиках как у взрослых, так и у детей. В другом исследовании этих же авторов применялся зиртек 10 или 15 мг 2 раза в день в комбинации с ингаляционными кортикостероидами (200–1000 мкг/сут). Было отмечено улучшение клинического течения бронхиальной астмы и уменьшение потребности в β_2 -адреномиметиках по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Весьма важным является факт потенциальной возможности уменьшения суточных дозировок кортикостероидов до уровня 50% от исходного при параллельном приеме зиртека в суточной дозе 30 мг/сут. Авторы отмечают, что прием зиртека у больных с персистирующей бронхиальной астмой может в некоторых случаях способствовать отмене теофиллина. При этом необходимо отметить, что цетиризин хорошо переносился всеми детьми, принимавшими участие в исследовании.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что применение зиртека в комплексной терапии бронхиальной астмы существенно уменьшает потребность в бронхолитиках и позволяет существенно лучше контролировать симптомы бронхиальной астмы. Причем зиртек может применяться без опасности снижения фармакологического действия альбутерола (сальбутамола) или негативного влияния на течение бронхиальной астмы.

Анализ бронходилатирующего эффекта комбинированной терапии цетиризином и альбутеролом (β_2 -агонистом короткого действия) у больных легкой и среднетяжелой атопической бронхиальной астмой был проведен S. Spector и соавторами в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования. Было показано, что комбинированная терапия приводила к значительному повышению объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с плацебо ($p < 0,02$). Зиртек не потенцировал и не ингибировал бронходилатирующее действие альбутерола, однако комбинированный прием этих препаратов признан более эффективным, так как они синергично дополняют действие друг друга. Ни в одном из случаев при приеме зиртека не отмечено ухудшение легочной функции, переносимость у всех пациентов была хорошей. Авторы делают вывод, что цетиризин потенцирует бронходилатирующий эффект у больных аллергической бронхиальной астмой с легким и среднетяжелым течением и может применяться без опасности снижения фармакологического действия альбутерола или негативного влияния на течение бронхиальной астмы.

В исследованиях M. Miraglia del Giudice, F. Decimo, P. Paduano и соавторов (1995) также сообщалось об эффективности цетиризина в плане контроля симптомов бронхиальной астмы. Цель данного исследования состояла в оценке способности цетиризина у детей с бронхиальной астмой контролировать бронхоспастические реакции, индуцированные ингаляцией гиперосмолярного раствора соли. Дети группы контроля получали ингаляции с кромогликатом натрия. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение обоих препаратов привело к ингибирующему эффекту при гиперосмолярных пробах, однако эффективность цетиризина была статистически достоверно более выраженной ($p < 0,05$). При этом эффективность при приеме цетиризина в среднем составила $73,4 \pm 12,5\%$, а при приеме кромогликата натрия — $68,7 \pm 18,4\%$.

Таким образом, применение зиртека в комплексной терапии открывает новые перспективы терапевтического контроля симптомов бронхиальной астмы, и прежде всего на фоне присоединившейся ОРИ, когда существенно увеличивается риск развития бронхоспазма.

Кроме того, установлено, что применение антигистаминных препаратов последнего поколения может рассматриваться как первичная профилактика дебюта бронхиальной астмы у детей из группы высокого риска по развитию данного заболевания. Наиболее важным свойством антигистаминных препаратов последнего поколения, и цетиризина в частности, в комплексной терапии бронхиальной астмы, безусловно, является противовоспалительное действие. Убедительно доказано, что зиртек тормозит клеточную, в том числе и эозинофильную инфильтрацию в легких в поздней фазе аллергической реакции у больных с атопической бронхиальной астмой. Важно и то, что зиртек обладает бронхопротекторным эффектом, это было показано в исследовании T. Zimmermann.

Отмечено позитивное влияние терапии препаратом зиртек на течение бронхиальной астмы. У детей с обострением бронхиальной астмы наблюдалось улучшение бронхиальной проходимости уже на 3-й день после начала приема зиртека. Наиболее значительным был прирост показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), МОС50 (мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ), СОС75/85 (средняя объемная скорость выдоха при объеме легких от 75 до 80% ФЖЕЛ). После 3 дней лечения зиртеком у детей отмечалось снижение чувствительности бронхов к гистамину. В процессе терапии наблюдалось снижение числа приступов бронхиальной астмы как в дневные, так и в ночные часы, уменьшение количества используемых бронхоспазмолитических препаратов. Четырехнедельный курс лечения способствовал улучшению бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов. Положительный клинический эффект и

улучшение показателей бронхиальной проходимости были отмечены у 35 (87,5%) из 40 прошедших курс лечения зиртеком детей. Под влиянием лечения у больных бронхиальной астмой отмечалось уменьшение эозинофилии периферической крови.

В связи со значительной распространенностью аллергических заболеваний у детей большую актуальность приобретает проблема профилактики аллергической патологии. Первичная и вторичная профилактика аллергических реакций — важное направление снижения аллергической заболеваемости у детей и подростков. Ее осуществляют у детей группы риска по возникновению аллергической патологии.

Бронхиальная астма, как и атопический дерматит, и аллергический ринит, является воспалительным заболеванием. У детей первых лет жизни, страдающих атопическим дерматитом и не имеющих симптомов бронхиальной астмы, выявляются признаки неспецифической бронхиальной гиперреактивности, рассматриваемой как характерный признак бронхиальной астмы. Прогрессирование аллергического заболевания связано со специфичностью IgE-антительного ответа. Указанные изменения с течением времени ведут к развитию проявлений аллергии со стороны других органов. Последовательное развитие аллергических реакций и заболеваний у индивидуумов обозначается как «атопический марш». У детей он характеризуется первоначальным развитием пищевой аллергии, последующим возникновением атопического дерматита, вслед за которым формируются аллергический ринит и бронхиальная астма. В последующем возможно развитие рецидивирующей крапивницы, отеков Квинке, поллинозов.

Эффективность профилактики бронхиальной астмы у детей, склонных к аллергическим реакциям, осуществленной в форме ранней превентивной терапии зиртеком, была доказана проведенными исследованиями по

программе ETAC (Early Treatment of the Atopic Child, The UCB Institute of Allergy, 2001). Было показано, что зиртек снижает вероятность возникновения атопической бронхиальной астмы у детей из группы с высоким риском ее развития. В исследовании ETAC также была доказана высокая безопасность препарата зиртек даже при длительном (18 мес) назначении: между группами детей, получавших цетиризин и плацебо, не было отмечено клинически значимых различий в неврологическом статусе или состоянии сердечно-сосудистой системы. У детей, получавших зиртек, не было ни единого случая удлинения интервала QT. Одновременный прием цетиризина с макролидами не влиял на значения интервала QT и уровень активности ферментов печени. У детей, получавших зиртек, было значительно меньше случаев крапивницы ($p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо. Своевременное назначение антигистаминных препаратов уменьшает вероятность развития «аллергического марша».

Следовательно, антигистаминные препараты последнего поколения могут явиться эффективным и безопасным средством первичной и вторичной профилактики аллергических заболеваний, в том числе у детей, часто болеющих ОРИ. Поэтому своевременным явилось появление детской формы зиртека. Препарат разрешен для применения с 6-месячного возраста, рекомендуемая доза детям от 6 до 12 мес — 2,5 мг (5 капель) 1 раз в день; детям от 1 года до 2 лет — 2,5 мг (5 капель) до 2 раз в день; детям от 2 до 6 лет — 2,5 мг (5 капель) 2 раза в день или 5 мг (10 капель) 1 раз в день. Для взрослых зиртек выпускается в виде таблеток, которые применяются 1 раз в день.

