

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 2

2012

*аллергология
и иммунология*

Актуальное интервью

Профессор Н.И. ИЛЬИНА: «Наша главная задача – готовить высокопрофессиональных аллергологов-иммунологов»

Лекции для врачей

Возможности АСИТ в России

Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению

Современные стратегии лекарственной терапии бронхиальной астмы

Сложные вопросы лечения пациентов с atopическим дерматитом

Пищевая аллергия и пищевая непереносимость

Клиническая эффективность

Перспективы клинического применения циклесонида в виде мелкодисперсных аэрозолей

Медицинский форум

Барьерные методы фармакотерапии аллергического ринита

Аллергия на пыльцу трав*

Таблетированный аллерген с экстрактом 5-ти трав **



- Таблетированный аллерген для сублингвальной АСИТ
- Предсезонно-сезонный протокол***
- Оптимально подобранная смесь 5-ти трав**
- Безопасность и эффективность с первого курса лечения⁽¹⁾ для взрослых и детей с 5-ти летнего возраста^(1,2)

1- Didier, A. et al.: Optimal . J Allergy Clin Immunol, 2007; 120: 1 338 – 45

2- Wahn U. et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009; 123:160-6

Оралейр®

100 ИР и 300 ИР сублингвальные таблетки

Выбор очевиден!



* Аллерген специфическая иммунотерапия (АСИТ) пациентов с аллергической реакцией 1 типа (IgE опосредованная), проявляющейся в виде ринита или риноконъюнктивита, имеющих повышенную чувствительность к пыльце луговых трав, подтвержденную положительными результатами при кожном тестировании и/или повышенным содержанием специфического IgE. Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста.

** Ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимофеевка луговая

*** Лечение необходимо начинать за 4 месяца до предполагаемого сезона цветения, продолжать в течение всего сезона пыления и прекращать с его окончанием

 **STALLERGENES**



Эффективная
фармакотерапия.
Аллергология и иммунология.
2/2012

**Генеральный директор
издательского дома «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Директор отдела рекламы
В. ВОЙЛАКОВ
(med@webmed.ru)

**Научный редактор номера
проф. Н.И. ИЛЬИНА**

Редакционный совет:
Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,
Л.А. ГОРЯЧКИНА, О.С. ДРОБИК,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА,
А.В. КАРАУЛОВ, О.М. КУРБАЧЕВА,
Н.М. НЕНАШЕВА, В.А. РЕВЯКИНА,
Ю.С. СМОЛКИН, Г.Д. ТАРАСОВА,
Е.П. ТЕРЕХОВА, Д.С. ФОМИНА,
Р.М. ХАИТОВ

Редакция журнала:
Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Журналисты С. ЕВСТАФЬЕВА,
А. ЛОЗОВСКАЯ
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер А. ВАСЮК
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 8 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Н.И. ИЛЬИНА:
«Аллергия – это междисциплинарная проблема.
Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении» 2

Клиническая эффективность

В.В. АРХИПОВ, Д.Е. АРХИПОВА
Применение глюкокортикостероидов в виде мелкодисперсных аэрозолей:
в фокусе циклесонид 6

Лекции для врачей

К.С. ПАВЛОВА, О.М. КУРБАЧЕВА
Патогенетическая терапия аллергических заболеваний:
возможности АСИТ в России 12

Е.В. НАЗАРОВА, Н.И. ИЛЬИНА
Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению 18

О.М. КУРБАЧЕВА, К.С. ПАВЛОВА
Современные стратегии фармакотерапии бронхиальной астмы 26

Т.М. ФИЛИМОНОВА, О.Г. ЕЛИСЮТИНА, О.В. ШТЫРБУЛ,
Д.Д. НИЯЗОВ, Е.С. ФЕДЕНКО
Атопический дерматит: современный взгляд на проблему 36

И.В. ДАНИЛЫЧЕВА
Крапивница: есть ли проблемы? 42

Л.В. ЛУСС
Пищевая аллергия и пищевая непереносимость:
подходы к диагностике, терапии и профилактике 48

Медицинский форум

*Межрегиональный форум «Клиническая иммунология
и аллергология – междисциплинарные проблемы»*
Сателлитный симпозиум компании «Замбон»
Барьерные методы фармакотерапии аллергического ринита 58

Литература 66



Профессор Н.И. ИЛЬИНА: «Аллергия – это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении»



За последние десятилетия аллергия приняла масштабы настоящей эпидемии – согласно данным Всемирной организации по аллергии (WAO), до 40% жителей развитых стран мира болеют аллергическими заболеваниями, а по прогнозам экспертов, через 15–20 лет страдать от аллергии будет каждый второй житель планеты.

О наиболее актуальных проблемах, связанных с диагностикой, терапией и профилактикой аллергии, с нашим корреспондентом беседует заместитель директора и главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ, д.м.н., профессор Наталия Ивановна ИЛЬИНА.



Актуальное интервью

– Согласно официальной статистике, наша страна чуть ли не самая благополучная в мире по распространенности аллергических заболеваний. Но ведь в действительности это далеко не так?

– Наш институт постоянно проводит популяционные эпидемиологические исследования по выявлению заболеваемости аллергическими болезнями среди жителей России. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность аллергических заболеваний в нашей стране, в зависимости от региона, колеблется от 17% до 35%, то есть соответствует зарубежным показателям. Наши цифры на порядок превышают статистику Минздрава РФ, согласно которой распространенность аллергических заболеваний в стране составляет 1–1,5%. Такие расхождения свидетельствуют о повсеместной гиподиагностике аллергических заболеваний. Причин тому несколько. Во-первых, большие с неярко выраженной симптоматикой не обращаются к врачу, предпочитая заниматься самолечением. Во-вторых, врачи первичного звена, прежде всего терапевты и педиатры, не очень хорошо подготовлены в области диагностики аллергопатологии, хотя от них требуется только заподозрить данную патологию и направить больного к специалисту. Третья причина кроется в недостаточной доступности специализированной помощи, особенно для жителей отдаленных от региональных центров населенных пунктов.

Что касается структуры аллергических заболеваний, согласно данным эпидемиологических исследований, лидирующие позиции в нашей стране занимает аллергический ринит, которым страдают порядка 20% населения, за ним следует бронхиальная астма – ею болеют 5–7% жителей нашей страны – и атопический

дерматит, встречающийся у 3% населения. Растет распространенность лекарственной непереносимости, как следствие неограниченной доступности многих препаратов и полипрагмазии, пищевой и инсектной аллергии. Инсектная аллергия не столь значительна в количественном плане, сколько драматична своими последствиями, вплоть до анафилактического шока и смерти. В целом же за последние 40–50 лет мы отмечаем почти геометрическую прогрессию роста числа аллергических заболеваний.

– С чем это связано?

– Безусловно, в основе атопических заболеваний лежит генетика. Но почему за сравнительно короткий промежуток времени так резко возросла заболеваемость, трудно объяснить. Вряд ли дело в увеличении числа мутаций. Существуют разные гипотезы, одной из самых популярных является так называемая гигиеническая гипотеза, согласно которой существует обратная связь между снижением инфекционной нагрузки на человечество и аллергическими заболеваниями. Другими словами, аллергические болезни – это плата за цивилизацию. Там, где побеждены большинство инфекционных болезней, налажена система иммунизации населения, аллергические заболевания очень распространены, особенно среди детей. Сейчас дети в большинстве семей растут практически в стерильных условиях, они не встречаются на раннем этапе жизни с инфекциями, их иммунитет не тренирован. На здоровье детей также влияет изменившаяся экология питания – обилие концентрированных, рафинированных продуктов с консервантами. Недаром в высокообразованных странах доля страдающих аллергией значительно выше, чем в развивающихся и слаборазвитых странах. Таким образом, загрязнение ок-

Весь список лекарственных средств, которые действительно эффективны и реально применяются в аллергологии, в том числе и на Западе, есть и в нашей стране.

ружающей среды, стрессы, рост потребления лекарственных препаратов, изменение экологии питания в совокупности со снижением инфекционной нагрузки создают условия для роста аллергических заболеваний.

– При этом, как Вы упоминали, у нас в стране существует проблема гиподиагностики аллергических заболеваний. Какие методы позволяют поставить правильный диагноз?

– Существует простой и эффективный алгоритм обследования на аллергию, который, прежде всего, предусматривает сбор анамнеза. Собранной о большом объеме информации опытному аллергологу-иммунологу бывает достаточно, чтобы не только поставить клинический диагноз, но и определить возможные «виновные» аллергены. Например, если пациент на приеме утверждает, что, живя в Москве, ежегодно в конце апреля страдает от слезотечения, приступов чихания, затрудненного дыхания, то я уже могу диагностировать у него поллиноз, или пыльцевую аллергию, потому что в конце апреля в Москве начинают пылить ольха, орешник и береза. Кстати, в этом году наблюдалось очень интенсивное пыление березы: если обычно мы регистрируем 400–600 пыльцевых зерен на кубический метр воздуха, то в этом году произошел буквально «взрыв» пыльцы – 20 тысяч пыльцевых зерен на кубический метр воздуха. В начале мая отделения нашего центра



были переполнены пациентами с тяжелыми проявлениями поллиноза, отмечались множественные дебюты пыльцевой астмы... Поставленный специалистом предварительный диагноз подтверждается с помощью кожных проб, для чего на кожу наносятся возможные аллергические агенты. Кожная реакция информативна, точна, безвредна и недорога. В тех случаях, когда у пациента подозревается большой спектр «виновных» аллергенов или больной постоянно принимает препараты, влияющие на чувствительность кожи, назначают исследование сыворотки крови на содержание аллерген-специфических IgE.

Эти диагностические методы очень информативны при пыльцевой, бытовой, эпидермальной аллергии, в какой-то степени и при пищевой аллергии. Сложнее с лекарственной аллергией, которая имеет множественные механизмы, но это – тема для отдельной беседы.

– От чего зависит эффективность лечения аллергии? Какую тактику Вы предпочитаете?

– Общепризнано, что лечение аллергических заболеваний включает специфические методы терапии и рациональную фармакотерапию. К специфическим методам относятся мероприятия, направленные на элиминацию действующего аллергена, и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Элиминация аллергенов является этиопатогенетическим методом лечения при ингаляционной, пищевой и лекарственной аллергии. Если эффективность элиминационных мероприятий оказалась недостаточной, мы используем метод АСИТ. Под специфической иммунотерапией мы подразумеваем введение в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувстви-

тельность. Целью лечения является снижение чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена. На сегодняшний день АСИТ считается единственным способом, которым достигается изменение механизма реагирования пациента на аллерген. При эффективном лечении удается подавить или устранить все симптомы процесса.

– И достичь полного излечения?

– В современной аллергологии существует такое понятие, как конституция аллергика. Оно означает, что в организме человека вследствие «поломки» в иммунном ответе запущен механизм выработки определенных антигенов на определенные аллергены. Прервать синтез данных антигенов пока не представляется возможным. На сегодняшний день в мире не существует ни одного стопроцентного способа лечения аллергии. Однако современные методы АСИТ и рациональной фармакотерапии позволяют добиваться многолетней длительной ремиссии и, следовательно, существенно повысить качество жизни больных-аллергиков. Хочу подчеркнуть, что весь список лекарственных средств, которые действительно эффективны и реально применяются в аллергологии, в том числе и на Западе, есть и в нашей стране. Однако обязательным условием выбора тактики лечения остается индивидуальный подход к каждому больному, учитывающий клинические особенности формы и тяжесть патологии, а также социальные, психологические и по-

веденческие аспекты, существенные для конкретного пациента.

– Проводятся ли в Институте иммунологии клинические испытания новых лекарственных средств, разработка инновационных препаратов?

– Наш центр уже много лет является базой для исследования профильных лекарственных средств и разработки новых препаратов. Здесь, например, разрабатываются препараты для АСИТ. Основная цель создания новых препаратов заключается в уменьшении аллергенных свойств и усилении иммуногенных, при общем сокращении количества инъекций. Созданные нашими специалистами аллерготропины, пройдя клинические испытания, продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность на фоне сокращения количества инъекций. С помощью таких препаратов мы успешно лечим наших пациентов, страдающих различными аллергопатологиями, в результате они сохраняют трудоспособность и ведут активный образ жизни. В будущем подход к лечению аллергии будет основан на модуляции изменения иммунного ответа организма к проникающим извне аллергенам.

– Вы упоминали, что помощь врача аллерголога-иммунолога доступна далеко не всем. Насколько российская аллергологическая служба соответствует потребностям населения?

– В целом отечественная аллергологическая служба, которая стала развиваться в 60-е годы

Современные методы АСИТ и рациональной фармакотерапии позволяют добиваться многолетней длительной ремиссии и, следовательно, существенно повысить качество жизни больных-аллергиков.



Актуальное интервью

прошлого века под руководством академика Андрея Дмитриевича Адо, занимает достойное место в мировой аллергологии. Сегодня практически во всех крупных городах есть аллергологические кабинеты, отделения в ЛПУ, центры аллергологии и иммунологии. Наша Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) насчитывает более 2,5 тысяч зарегистрированных специалистов. Много это или мало? На мой взгляд, мало. В 2010 г. нам удалось утвердить через Минздрав новое положение о враче-аллергологе, согласно которому один специалист должен приходиться на 100 тысяч взрослого и на 50 тысяч детского населения. Это был большой прорыв, по сравнению с прежним соотношением – 1 специалист на 1 млн жителей. Сейчас аллергологом-иммунологом можно стать, получив диплом и пройдя обучение в двухгодичной ординатуре, а можно и коротким путем, предусматривающим специализацию в течение 4–6 месяцев. Однако, учитывая широкий спектр наших компетенций, настоящим специалистом можно стать, только окончив клиническую ординатуру. Подготовкой соответствующих специалистов занимаются сотрудники кафедр клинической аллергологии и иммунологии крупнейших медвузов и институтов страны, в том числе и нашего центра. Я считаю, что в целом аллергологическая помощь доступна больным, но есть другая проблема, которая связана с интегральным характером нашей специальности.

– Что это означает?

– Дело в том, что наши больные часто наблюдаются не у аллерголога, а у терапевта, пульмонолога, дерматолога, оториноларинголога – у врачей, которые не ставят этиологический диагноз. Например, у оториноларинголо-

Аллерголог-иммунолог является тем связующим звеном, которое объединяет многие междисциплинарные проблемы, поэтому перед нами стоят две основные задачи – готовить высокопрофессиональных врачей аллергологов-иммунологов и организовывать обучающие программы для врачей других специальностей.

гов до сих пор популярным диагнозом является «вазомоторный ринит», которого не существует в природе. Вазомоторный компонент характерен для любого ринита – инфекционного, аллергического, гормонального. Поставив такой диагноз, они десятилетиями лечат больного-аллергика сосудосуживающими каплями. Аллерголог-иммунолог является тем связующим звеном, которое объединяет многие междисциплинарные проблемы, поэтому перед нами стоят две основные задачи – готовить высокопрофессиональных врачей аллергологов-иммунологов и организовывать обучающие программы для врачей других специальностей. С этой целью раз в два года проводится конгресс РААКИ, президентом которой является академик РАН и РАМН Рахим Мусаевич Хаитов, и один-два раза в год – межрегиональные форумы. Последний из них – межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» – проходил с 25 по 27 сентября текущего года в Казани. Несмотря на межрегиональный статус, в данном форуме в качестве докладчиков приняли участие ведущие российские аллергологи-иммунологи и зарубежные специалисты, как, например, известные ученые в области аллергологии – профессор Мартин Чёрч (Martin

K. Church) из Аллергологического центра Шарите при Медицинском университете Шарите (Берлин, Германия) и профессор Клайв Граттан (Clive E. H. Grattan) из Университетской больницы Норфолка и Норвича (Лондон, Великобритания). Программа форума была составлена с учетом данных о новейших разработках в области иммуно- и алергодиагностики, о современных подходах к лечению иммунопатологий и аллергических заболеваний, при этом она была нацелена на практическое здравоохранение – материалы форума содержат рекомендации для практических врачей. Отрадно отметить, что из года в год растет интерес к нашим мероприятиям со стороны врачей разных специальностей, ширится география участников.

Еще раз подчеркну, что аллергология является интегральной специальностью. Аллергических заболеваний много, с ними в клинической практике сталкиваются самые разные специалисты, которые должны иметь основные навыки и знания в выявлении алергопатологий и оказании грамотной помощи больным. Аллергия – это междисциплинарная проблема, только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении. 🌟

Беседовала С. Евстафьева

аллергология и иммунология



Применение глюкокортикостероидов в виде мелкодисперсных аэрозолей: в фокусе циклесонид

Д.м.н., проф. В.В. АРХИПОВ, к.м.н. Д.Е. АРХИПОВА

Обзор посвящен перспективам клинического применения нового глюкокортикостероида (ГКС) – циклесонида (препарат Альвеско) в виде мелкодисперсного аэрозоля – у больных бронхиальной астмой.

На основании данных доказательной медицины показано, что препарат характеризуется высокой клинической эффективностью и безопасностью в отношении развития системных нежелательных явлений, связанных с поступлением препарата в кровь. Свойства циклесонида позволяют рекомендовать препарат всем пациентам с бронхиальной астмой, но особенно перспективно использование Альвеско у больных, плохо отвечающих на терапию ингаляционными ГКС, при тяжелом течении заболевания и частых симптомах в ночные часы.

Введение

С момента своего появления в середине 1950-х гг. конструкция дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) практически не изменилась. Устройство порошковых ингаляторов (ПИ), напротив, активно развивалось

в технологическом плане, обеспечивая более надежную и удобную для больного доставку препарата в дыхательные пути. В результате такие современные порошковые системы, как Турбухалер или Но-волайзер, превзошли ДАИ практически по всем показателям,

кроме стоимости. Подводя итоги конкуренции систем доставки, ряд известных экспертов рекомендовали ограничить область применения ДАИ назначением бронхолитиков по потребности, а более важную для больного поддерживающую терапию проводить при помощи дорогостоящих, но более надежных порошковых ингаляторов [1].

Однако после появления мелкодисперсных аэрозолей такое сопоставление представляется уже не столь однозначным. Современные бесфреоновые ингаляторы в состоянии генерировать аэрозоли, содержащие существенно более мелкие частицы, чем ПИ. Кроме того, ингаляции лекарственных веществ в виде растворов более эффективны по сравнению с ингаляциями суспензий и твердых частиц, так как капли раствора при столкновении с поверхностью бронхов дробятся на более мелкие и имеют шанс продолжить



свое движение по дыхательным путям [2].

Это тем более важно, что в последние годы была пересмотрена роль мелких дыхательных путей в патогенезе бронхиальной астмы. Традиционные аэрозоли и ПИ доставляют в периферические (малые) дыхательные пути лишь небольшое количество препарата. К тому же из-за большой общей площади периферических бронхов (95,5% от общей площади дыхательных путей) концентрация препарата в них в 100–140 раз ниже, чем в крупных бронхах¹. Мелкодисперсные аэрозоли способны доставить в мелкие дыхательные пути большую часть дозы, что создает условия для эффективной терапии.

Появление циклесонида – уникального препарата, сочетающего высокую кортикостероидную активность с низким риском местных и системных нежелательных эффектов, – делает его использование многообещающим у пациентов с тяжелой астмой, связанной с поражением мелких дыхательных путей, а также у детей, поскольку доставка обычных препаратов у детей младшего возраста существенно ограничена из-за малого (по сравнению со взрослыми) просвета дыхательных путей.

Настоящий обзор посвящен перспективам клинического применения нового глюкокортикостероида (ГКС) – циклесонида² в виде мелкодисперсного аэрозоля – у больных бронхиальной астмой.

Место мелкодисперсных аэрозолей в терапии бронхиальной астмы

Малые дыхательные пути

К малым дыхательным путям принято относить бронхи с внутренним диаметром менее 2 мм. Это бронхи 9–23-й генерации, стенка которых не содержит хрящевой ткани, а на долю мышечных во-

локон приходится не более 20% от периметра бронхиальной стенки [3]. Общая площадь дыхательных путей на уровне 8-й генерации составляет 7 см², суммарный просвет бронхов 15-й генерации уже превышает 100 см², а у 20-й генерации этот показатель составляет 1743 см² [3]. Таким образом, ограничение воздушного потока в мелких бронхах практически не влияет на показатели спирометрии и остается незамеченным для клиницистов.

Протяженность периферических дыхательных путей составляет всего несколько сантиметров, а скорость воздуха на этом участке в десятки раз ниже, чем в крупных бронхах. Именно поэтому ограничение воздушного потока на уровне мелких бронхов никогда не сопровождается хрипами и не выявляется при аускультации. Таким образом, малые дыхательные пути представляют собой «немую зону», недоступную для стандартных клиническо-инструментальных методов обследования.

О повреждении мелких дыхательных путей свидетельствуют морфологические изменения мелких бронхов, обнаруженные у больных, погибших от астмы [4], и высокое число активных эозинофилов в биоптатах мелких бронхов у больных тяжелой астмой [5].

Первые работы, указавшие на роль мелких дыхательных путей в патогенезе астмы, были выполнены в начале 1990-х гг. [6]. При исследовании сопротивления периферических бронхов с помощью специального катетера, вводимого в дыхательные пути через бронхоскоп, оказалось, что общее сопротивление периферических дыхательных путей у больных астмой в 7–8 раз выше, чем у здоровых лиц.

Несколько позднее были предложены неинвазивные методы исследования малых дыхательных путей. В первую очередь речь идет об импульсной осцилломет-

рии. Исследования, проведенные по этой методике, в частности, показали, что у больных с неконтролируемой астмой уровень сопротивления периферических отделов респираторного тракта достоверно выше, чем у пациентов с хорошим контролем [7]. При этом оказалось, что терапия ГКС в виде мелкодисперсных аэрозолей (беклометазона дипропионат (БДП) QUAR, средний диаметр частиц 1,1 мкм) позволяет значительно снизить сопротивление периферических дыхательных путей, в то время как обычные аэрозоли (БДП Альдецин, средний диаметр частиц 3,5 мкм) не оказывают влияния на сопротивление малых дыхательных путей даже при назначении в более высоких (по сравнению с мелкодисперсными ГКС) дозах [8].

Другим методом оценки состояния мелких дыхательных путей является измерение концентрации оксида азота (NO), образующегося в альвеолах и малых дыхательных путях (NO_{альвеолярн.}) [9]. Принято считать, что концентрация NO хорошо коррелирует

В ряду современных ДАИ, содержащих в качестве пропеллента HFA, у циклесонида отмечается максимальная доля мелкодисперсных частиц и один из самых высоких показателей депозиции в периферических дыхательных путях.

с уровнем воспаления в дыхательных путях [10]. Обычно у больных астмой уровень NO_{альвеолярн.} остается низким, а повышается концентрация NO, который образуется в крупных бронхах [11]. Однако у больных с тяжелой, резистентной к терапии астмой было отмечено существенное увеличение концентрации NO_{альвеолярн.}

¹ Расчеты сделаны на основании данных о региональной диспозиции препаратов, назначенных через ДАИ в исследовании O.S. Usmani и соавт. [20].

² На российском рынке препарат представлен под коммерческим названием Альвеско.



Таблица. Характеристика различных систем доставки

Системы доставки	Средний массовый аэродинамический диаметр, мкм	Легочная депозиция, % от номинальной дозы
Флутиказона пропионат (ДАИ)	2,4 [37]	17 [38]
Флутиказона пропионат (Дискус)	5,4 [39]	13 (здоровые) 14 (больные астмой) [29]
Будесонид Турбухалер	2,2 [40]	28–33 (здоровые) [41, 42] 38 (больные астмой) [29]
БДП HFA (Modulite technology) [43]	1,3	34 (здоровые) 31 (больные астмой)
Флунизолид Респимат [44]	3,5	44,6
БДП HFA (QUAR) [45]	0,9	53 (здоровые)
Циклесонид HFA (Альвеско) [22]	1,1	52

БДП – беклометазона дипропионат.

что свидетельствует об активном воспалительном процессе в периферических отделах бронхов. При этом удвоение дозы ингаляционных ГКС не влияло на уровень NO_{альвеолярн.} но после назначения курса ГКС внутри продукция NO в малых дыхательных путях существенно снижалась [12]. Увеличение синтеза NO в периферических бронхах было выявлено также у больных с ночными симптомами астмы [13].

Таким образом, патологические процессы в мелких дыхательных путях, по-видимому, более характерны для тяжелого, резистентного к действию ГКС варианта течения бронхиальной астмы. У таких больных развиваются существенные структурные и функциональные изменения мелких бронхов, сходные с повреждением мелких бронхов у больных хронической обструктивной болезнью легких: ремоделирование [14], утолщение бронхиальной стенки [15] и формирование воздушной ловушки [16]. ГКС, назначенные в виде обычных аэрозолей, не оказывают существенного влияния на патологические процессы, локализованные в области малых дыхательных путей.

Опираясь на данные процитированных исследований, можно утверждать, что патологические процессы в мелких бронхах име-

ют важное значение для больных с тяжелой и рефрактерной астмой. Такие больные могли бы извлечь пользу из применения мелкодисперсных аэрозолей. В качестве примера можно привести исследование J. Cohen и соавт., опубликованное в 2011 г. [17]. В этом исследовании у больных астмой был выполнен бронхопровокационный тест с аденозина монофосфатом (АМФ), который назначался в виде крупнодисперсных (9,9 мкм) и мелкодисперсных (1,06 мкм) частиц.

Исследование показало, что крупнодисперсные частицы АМФ вызывали значимую бронхоконстрикцию в более низких концентрациях, чем мелкодисперсные. Более того, на провокацию мелкодисперсным АМФ отреагировала лишь часть пациентов. Это наблюдение полностью согласуется с общепринятым положением, согласно которому за бронхиальную гиперреактивность у больных астмой отвечают в основном крупные дыхательные пути. В исследовании больные, которые реагировали на провокацию мелкодисперсным АМФ, получали в качестве терапии обычный флутиказона пропионат (ФП) или мелкодисперсный циклесонид. Оказалось, что назначение ФП не влияло на

устойчивость пациентов к действию мелких частиц АМФ, в то время как лечение циклесонидом существенно снижало частоту возникновения бронхоспазма под воздействием мелкодисперсных частиц АМФ.

Мелкодисперсные аэрозоли

Традиционные ДАИ, содержащие в качестве пропеллента хлорфторуглерод (СFC), продуцируют достаточно крупные частицы (3–4 мкм). При этом ингалятор выделяет аэрозоль с большой скоростью. Двигаясь со скоростью от 5 до 7 м/с [18], крупные частицы аэрозоля благодаря инерции сохраняют прямолинейное движение и ударяются о заднюю стенку глотки, где задерживается до 80–90% от номинальной дозы препарата. Кроме того, чем выше скорость вдоха больного, тем ниже периферическая депозиция препарата [19], так как при высокой скорости воздушного потока крупные частицы сталкиваются с бифуркацией трахеи и крупных бронхов. Поскольку более крупные частицы несут с собой большую часть препарата, периферическая депозиция лекарственных средств не превышает 17% от номинальной дозы [20].

ДАИ на основе гидрофлюороалканов (HFA) могут содержать ГКС в виде суспензии (например, суспензия ФП или будесонида) или раствора (БДП, циклесонид). В первом случае ингаляторы продуцируют довольно крупные частицы, примерно такие же, как в традиционных ингаляторах на основе СFC, в то время как ингаляторы, содержащие растворы БДП и циклесонида, продуцируют существенно более мелкие частицы со средним аэродинамическим диаметром 0,9–1,3 мкм. Кроме того, использование в качестве пропеллента HFA позволяет снизить начальную скорость частиц до 2 м/с. Благодаря низкой скорости аэрозоля более мелкие частицы в меньшей степени задерживаются в ротоглотке и полости рта и более активно поступают в дыхательные пути (табл.).



Из числа ДАИ на основе НФА (ФП, будесонид, БДП и циклесонид) циклесонид обладает максимальной долей частиц диаметром меньше 3,1 мкм [21]. Как следствие – после ингаляции циклесонида в центральных отделах легких задерживается 7,4% от дозы, в промежуточные отделы поступает 36,9%, а в периферических дыхательных путях оказывается основная часть препарата, достигшего легких, – 55,8% [22].

Таким образом, в ряду современных ДАИ, содержащих в качестве пропеллента НФА, у циклесонида отмечается максимальная доля мелкодисперсных частиц и один из самых высоких показателей депозиции в периферических дыхательных путях. Сходными характеристиками обладает только БДП QUAR, однако этот препарат не доступен в РФ, кроме того, он существенно уступает циклесониду по параметрам активности и безопасности.

Недостатки мелкодисперсных аэрозолей

В легких толщина альвеоларно-капиллярных перегородок составляет 0,2–0,5 мкм, а общая площадь альвеол на вдохе достигает 120 м², что создает условия для практически полной абсорбции ГКС, достигших альвеол, в кровь. При этом чем больше мелкодисперсных частиц содержит аэрозоль, тем выше степень абсорбции.

В одном из сравнительных исследований пиковая концентрация препарата в крови после ингаляции 400 мкг БДП в виде ДАИ на основе СФС оказалась на 1/3 ниже, чем после ингаляции 200 мкг БДП в виде мелкодисперсного аэрозоля [23]. Таким образом, использование мелкодисперсных ГКС может обернуться более высоким риском системных нежелательных эффектов.

Исключением из этого правила является циклесонид. Дело в том, что на сегодняшний день это

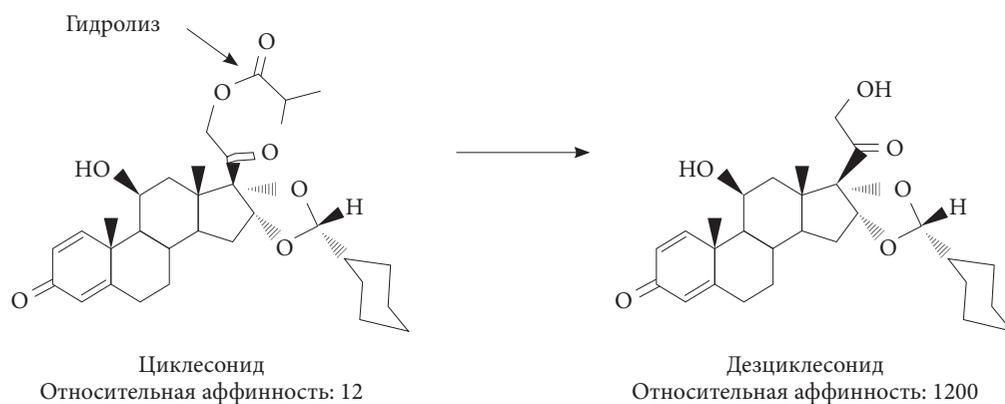


Рис. Активация циклесонида *in situ*

единственный ГКС, для которого характерна активация *in situ*.

Преимущества циклесонида

Фармакокинетика циклесонида
Циклесонид обладает низкой кортикостероидной активностью: относительная аффинность циклесонида по отношению к ГКС-рецептору оценивается как 12 (аффинность дексаметазона принята за 100). Попав в клетки бронхиального эпителия, неактивный циклесонид подвергается гидролизу эстеразами и превращается в свой активный метаболит – дезисобутирил-циклесонид (десциклесонид), относительная аффинность которого в 100 раз выше, чем у циклесонида, – 1200 [24] (рис.).

В отличие от БДП и будесонида, циклесонид практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте – биодоступность препарата при пероральном приеме составляет менее 1% [25].

После ингаляции циклесонид длительно задерживается в эпителии дыхательных путей, что позволяет назначать препарат один раз в день. Активация циклесонида происходит преимущественно в легких, в то время как циклесонид и дезциклесонид, попавшие в системный кровоток, быстро разрушаются в печени при участии изофермента СУР3А4. А пиковая концентрация актив-

ного дезциклесонида в крови после ингаляции в 3 раза ниже, чем концентрация неактивного циклесонида. Находясь в плазме, циклесонид на 99% связывается с белками, что не позволяет препарату поступать в органы и ткани [26].

По величине системного клиренса³ циклесонид и его активный метаболит значительно превосходят все другие ингаляционные ГКС. Кроме того, величина объема распределения⁴ у циклесонида одна из самых низких среди других ГКС. Эти параметры свидетельствуют о высокой потенциальной безопасности циклесонида [27]. Исследования безопасности циклесонида показали, что при назначении в дозе 640 мкг дважды в день препарат не влияет на функцию надпочечников (не влияет на уровень суточной экскреции кортизола с мочой). Для сравнения: у больных, которые получали ФП в дозе 440 мкг дважды в день в виде ДАИ, отмечалось статистически значимое снижение экскреции кортизола [28]. В целом ряде исследований циклесонид продемонстрировал более высокие показатели безопасности (параметр степени риска развития нежелательных эффектов) по сравнению с ФП. Препарат может назначаться детям с шести лет. Циклесониду, как и большинству других ГКС,

³ Клиренс – объем плазмы крови, который очищается от препарата за единицу времени.

⁴ Объем распределения отражает способность препарата проникать из плазмы в ткани организма.



присвоена категория риска для беременных – С (по классификации Федерального агентства по надзору за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration, FDA) США).

Таким образом, циклесонид в виде мелкодисперсного аэрозоля достигает периферических дыхательных путей значительно лучше, чем большинство других ГКС. Более того, благодаря особенностям фармакокинетики препарата лечение не сопровождается системными нежелательными эффектами, связанными с поступлением препарата в кровь. Кроме того, накапливаясь в клетках в эстрифицированном виде, циклесонид способен продолжительное время активировать ГКС-рецепторы, что позволяет назначать препарат один раз в день [29].

Клиническая эффективность циклесонида

Циклесонид доказал свою высокую эффективность в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Препарат в дозе 80 мкг при однократном назначении обеспечивает у больных с легкой и умеренной астмой лечебный эффект и контроль над заболеванием, эквивалентный ФП, назначенному дважды в день в дозе по 100 мкг [30].

При назначении больным с умеренной и тяжелой астмой циклесонид в дозе 320 мкг два раза в день сопоставим по эффективности с ФП в дозе 330 мкг дважды в день, однако случаи орофарингеального кандидоза в группе приема циклесонида отмечались существенно реже, чем на фоне терапии ФП (2% и 4,8% соответственно) [31].

По сравнению с терапией будесонидом (Турбухалер) в дозе 320 мкг один раз в день однократное назначение циклесонида в дозе 320 мкг обеспечивало больным с персистирующей астмой более высокие показатели спирометрии и лучший контроль над симптомами [32, 33]. При этом частота нежелательных явлений при тера-

Альвеско характеризуется высокой степенью легочной депозиции, но, в отличие от мелкодисперсных аэрозолей, содержащих БДП, обладает высоким профилем безопасности: благодаря особенностям своей фармакокинетики циклесонид попадает в системный кровоток в незначительном количестве и быстро выводится из организма.

пии будесонидом и циклесонидом не отличалась.

Особый интерес представляют исследования, в которых оценивалась способность циклесонида влиять на воспаление в малых дыхательных путях. В исследовании продолжительностью 4 недели [34] назначение циклесонида в дозе 320 мкг (один раз в день) позволило достоверно снизить концентрацию NO_{альвеоларн.} в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. В другом исследовании больные были рандомизированы для приема циклесонида 160 мкг один раз в день и ФП в виде порошкового ингалятора по 100 мкг дважды в день. В этом исследовании сопротивление мелких бронхов, оцениваемое методом импульсной осциллометрии, достоверно снижалось в группе пациентов, получавших циклесонид, в то время как у больных, получавших ФП, этот показатель не претерпел изменений. Кроме того, в этой работе оценивалось количество эозинофилов в стимулированной мокроте. Поскольку мокрота была получена в позднюю фазу после стимуляции, по результатам ее исследования можно судить об уровне воспаления в периферических дыхательных путях. После лечения циклесонидом число эозинофилов в мокроте больных достоверно снизилось, в то время как в группе, принимавшей ФП, уровень эозинофилов не менялся. Ингаляционные ГКС, как правило, недостаточно эффективны у больных с обострениями астмы, так как существующие системы доставки не обеспечивают

должного поступления препарата в дыхательные пути у больных с выраженной бронхообструкцией [35]. Однако благодаря высокой степени легочной депозиции циклесонид в высокой дозе (640 мкг дважды в день) при нетяжелых обострениях астмы по эффективности оказался сопоставим с преднизолоном, но при этом выгодно отличался по своей безопасности [36].

Выводы

Циклесонид лишь недавно стал доступен в нашей стране под торговым названием Альвеско. Этот препарат характеризуется высокой степенью легочной депозиции, но, в отличие от мелкодисперсных аэрозолей, содержащих БДП, обладает высоким профилем безопасности: благодаря особенностям своей фармакокинетики циклесонид попадает в системный кровоток в незначительном количестве и быстро выводится из организма. Наиболее привлекательной точкой приложения препарата является терапия воспаления малых дыхательных путей. К сожалению, до сих пор нет простых и общепринятых методов исследования, позволяющих диагностировать у больного астмой поражение периферических бронхов, но это состояние можно заподозрить у больных, плохо отвечающих на терапию ингаляционными ГКС, при тяжелом течении астмы и частых симптомах в ночные часы. Терапия циклесонидом у таких больных существенно расширит наши терапевтические возможности. ●

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на I полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами
Президента Российской Федерации**

- 23 января**
Хронические цереброваскулярные заболевания
Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 6 февраля**
Фармакотерапия бронхолегочных заболеваний с позиций доказательной медицины
Руководитель: профессор В.Е. Ноников, главный пульмонолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 13 февраля**
Здоровье иммунной системы. Возможности оценки и пути коррекции
Руководители: профессор Ю.П. Резников, главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УД Президента РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ; профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 14 марта**
Ежегодная конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»
Руководители: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; профессор В.С. Козлов, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
- 15–18 апреля**
Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринохирургия»
Руководитель: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Место проведения: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Первая университетская больница № 1, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6/1
- 23–24 апреля**
Российская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая дерматология как междисциплинарная проблема»
Научно-консультативный комитет: Е.Л. Ноников, В.Ф. Казаков, Е.В. Липова, С.И. Роговская, А.М. Соловьева, А.И. Неробеев
Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
- 24 апреля**
Ежегодная конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»
Руководитель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 5 июня**
Офтальмология
Руководитель: чл.-корр. РАМН С.Э. Аветисов, главный специалист по офтальмологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 27–29 июня**
X Конгресс Российского общества ринологов, приуроченный к 20-летию образования общества
Руководитель: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Место проведения: комплекс «Измайлово», корпус Альфа, Москва, Измайловское ш., д. 71, корп. 1А

Адреса проведения мероприятий:
уточнять на сайте или по указанным телефонам

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru



Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России

К.м.н. К.С. ПАВЛОВА, д.м.н., проф. О.М. КУРБАЧЕВА

В статье рассмотрены вопросы проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) в России: показания и противопоказания к лечению, выбор лечебных аллергенов и методы проведения АСИТ.

Обсуждаются причины развития побочных реакций, выделены правила проведения АСИТ и рекомендованные меры по профилактике системных реакций.

Введение

На протяжении последних десятилетий во всем мире наблюдается значительный рост распространенности аллергических заболеваний: аллергического ринита (АР), поллиноза, бронхиальной астмы (БА) и др. Современные фармакологические противовоспалительные средства и антигистаминные препараты, применяемые для лечения АР и БА, лишены тяжелых побочных эффектов и в большинстве случаев позволяют контролировать состояние пациентов, однако ни один из препаратов симптоматической терапии не может изменить характер реагирования организма на причинно-значимый аллерген и тем самым повлиять на течение заболевания. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами лечения аллергии, так как ее действие за-

ключается не в устранении симптомов заболевания, а в видоизменении характера реагирования организма на аллерген: АСИТ вмешивается в собственно патогенез заболевания и поэтому влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции. Проведение АСИТ позволяет уменьшить потребность пациента в противоаллергических препаратах, предупредить трансформацию АР в БА, предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента [1–5]. Этот метод существует уже более ста лет и широко применяется во всем мире, включая нашу страну, где он используется с 1960-х гг. На нынешнем этапе развития практической аллергологии АСИТ стала стандартным способом лечения АР и атопической БА. Суть метода АСИТ заключается в снижении чувствительности

организма к причинно-значимому аллергену путем введения постепенно возрастающих доз аллергенов. В результате лечения в иммунной системе происходят изменения в представительстве Т-лимфоцитов, которые влекут за собой переключение иммунного ответа с патологического иммуноглобулин-Е (IgE)-ответа на «нормальный» иммуноглобулин-Г (IgG)-ответ и к развитию Т-лимфоцитарной толерантности [4, 6].

Эффективность АСИТ

Очевидно, что современные противовоспалительные и симптоматические фармакологические средства отличаются высокой эффективностью в лечении аллергических заболеваний, позволяют контролировать степень тяжести их течения и способствуют повышению качества жизни больных. Однако прекращение фармакотерапии приводит к возобновлению симптомов болезни и необходимости повторного назначения медикаментов. Кроме того, ретроспективный анализ историй болезни пациентов с атопическими респираторными заболеваниями показывает, что заболевания, начинающиеся с легких проявлений ринита и/или конъюнктивита, демонстрируют, за редким



исключением, тенденцию к утяжелению проявлений. Около 70% больных с течением времени отмечают усиление выраженности симптомов заболевания и повышение потребности в медикаментах [2]. Часть пациентов (25–30%) отмечают присоединение таких симптомов, как кашель или удушье, около 40% больных – увеличение продолжительности периода обострения заболевания, у 15% пациентов выявляется сенсibilизация к новым причинно-значимым аллергенам, что приводит к расширению сезона обострения или к круглогодичному характеру течения аллергического заболевания [2].

АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит не только к торможению аллергенспецифической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии – гистамину [2]. Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении «виновных» аллергенов [4, 6].

Эффективность АСИТ выражается в сокращении продолжительности обострения заболевания, уменьшении выраженности его симптомов, снижении потребности больного в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Некоторые пациенты с поллинозом после проведения АСИТ отмечают уменьшение реакций перекрестной пищевой непереносимости [2]. Эффективность лечения в среднем составляет 70%, а у некоторых больных достигает 90%, при этом она тем выше, чем меньше продолжительность и тяжесть заболевания [2]. Действие АСИТ отмечается уже после проведения первого курса

лечения, но для достижения лучшего результата необходимо проведение не менее трех полных курсов лечения [2]. Положительный эффект АСИТ сохраняется в течение нескольких лет. Доля пациентов, отметивших утяжеление проявлений заболевания или расширение спектра причинно-значимых аллергенов через несколько лет после проведения АСИТ, значительно ниже, чем доля пациентов, у которых в течение того же периода времени сохранилось естественное течение заболевания [2, 5].

Сегодня опубликованы результаты ряда двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, достоверно доказавшие эффективность данного вида лечения при АР и БА. Кроме того, накоплен большой опыт эффективного применения АСИТ ядами перепончатокрылых для лечения пациентов с анафилактическими реакциями на яд жалящих насекомых [5].

Причиной низкой эффективности АСИТ у некоторых больных может быть малое количество проведенных курсов терапии, наличие иных факторов, обуславливающих и поддерживающих течение основного заболевания, а также качество лечебного аллергена [2].

Показания и противопоказания для АСИТ

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого вида лечения, в условиях аллергологического кабинета или стационара [1]. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций в случае их возникновения. Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подозрением на такой диагноз к врачу-аллергологу

для решения, в частности, вопроса о возможности проведения АСИТ.

Показания для проведения АСИТ

При ингаляционной аллергии АСИТ назначают, если выполнены следующие условия:

- доказана IgE-зависимая природа заболевания;
- установлено, что за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;
- до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;
- учтены и, при необходимости, пролечены потенциальные обострения интеркуррентных болезней [1, 5].

Проведение АСИТ на ранних стадиях заболевания может повлиять на естественный путь развития болезни и предотвратить процесс возникновения каскадных реакций.

АСИТ назначают пациентам с АР (риноконъюнктивитом); пациентам с легкой и среднетяжелой формой атопической БА, при показателях объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) более 70% от должных величин после адекватной фармакотерапии; пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы.

Противопоказания для проведения АСИТ

Противопоказаниями для проведения АСИТ являются тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты; онкологические заболевания; тяжелые психические расстройства; лечение бета-блокаторами, включая топические формы; прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками; невозможность соблюдения пациентом схемы



назначенного лечения; тяжелая форма БА, не контролируемая фармакотерапией (ОФВ1 менее 70% после проведения адекватной фармакотерапии); сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина); возраст младше 5 лет; обострение основного заболевания; обострение любого сопутствующего заболевания [1, 5].
Дополнительными противопоказаниями для проведения сублингвальной АСИТ являются персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии; персистирующие заболевания пародонта; открытая рана в полости рта; недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта; гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен; тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.).
Временными противопоказаниями для проведения АСИТ являются обострение основного заболевания; обострение любого сопутствующего заболевания; любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения; вакцинация.

Беременность, лактация и АСИТ

При исследовании потенциальных тератогенных и эмбриотоксических свойств лечебных аллергенов не было получено статистически достоверных данных, свидетельствующих об их влиянии на сперматогенез, овариогенез или фертильность. У животных применение лечебных аллергенов не приводило к летальному, токсическому или тератогенному действию на плод; не изменяло функциональную активность плаценты и обмен между матерью и плодом питательными веществами и газообмен; не приводило к изменению активности миометрия и рождению плода с выраженными аномалиями развития. Не было получено и данных о нежелательном влиянии аллергенов на плод у женщин, получавших АСИТ во время

беременности. Однако необходимо учитывать возможный риск развития системных реакций во время проведения АСИТ, которые сами по себе могут привести к прерыванию беременности, а также потребовать дополнительного введения таких препаратов, как адреналин. Если беременность развилась во время лечения, то проведение АСИТ следует прекратить. Начинать АСИТ во время грудного вскармливания не рекомендуется.

Вакцинация и АСИТ

Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач. Желательно проводить плановую вакцинацию за 1 месяц до начала АСИТ или (по возможности) перенести сроки вакцинации на период после окончания АСИТ. Вакцинация не проводится на 1-м этапе наращивания дозы. При долгосрочном проведении АСИТ (в режиме «без остановки» в течение 3 и более лет) на 2-м этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий:

- не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день;
- вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена;
- следующая инъекция аллергена вводится не ранее чем через 3 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины).

При сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание приема аллергенного препарата: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации.

Лечебные аллергены, методы и схемы проведения АСИТ

Установление клинически значимого аллергена из числа тех, к которым у больного наблюдается повышенная чувствительность, проводят аллергологи, анализи-

руя данные аллергологического анамнеза, кожных проб, провокационных назальных и конъюнктивных тестов. Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых) и которые, несомненно, провоцируют симптомы аллергического заболевания у данного пациента. АСИТ проводят в два этапа: первый – этап наращивания максимальной терапевтической дозы, второй – этап поддерживающей терапии.

Существуют инъекционные (подкожные, когда аллерген вводится подкожно в область плеча) и неинъекционные (в основном сублингвальный, когда аллерген рассасывается в подъязычной области, или пероральный, когда аллерген проглатывается) методы АСИТ. Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными – они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены химическими и терапевтическими свойствами препаратов.

На сегодняшний день в России зарегистрированы и допущены для широкого медицинского использования следующие лечебные формы аллергенов:

- водно-солевые экстракты (ВСЭ) аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides*;
- алергоиды (полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом) из домашней пыли, пыльцы злаковых трав и сорных трав;
- Фосталь – аллерген из пыльцы деревьев, адсорбированный на суспензии фосфата кальция, фирмы «Сталлержен» (Франция);
- Алюсталь – аллерген клещей домашней пыли, адсорбированный на суспензии фосфата алюминия, фирмы «Сталлержен» (Франция);
- Алюсталь – аллерген пыльцы луговых трав, адсорбированный на суспензии фосфата алю-



миния, фирмы «Сталлержен» (Франция);

- аллергены для сублингвального применения: весенняя смесь ранняя (аллергены пыльцы деревьев), смесь трав I (аллергены пыльцы луговых трав), осенняя смесь пыльцевая (аллергены пыльцы сорных трав) и смесь плесеней наружных (грибковые аллергены) фирмы «Севафарма» (Чехия);
- аллергены для сублингвального применения смеси клещей домашней пыли и пыльцы березы фирмы «Сталлержен» (Франция);
- Оралейр – таблетки для сублингвального применения аллергенов смеси пыльцы 5 луговых (злаковых) трав фирмы «Сталлержен» (Франция).

Иные лечебные формы аллергенов в России не зарегистрированы и находятся на стадии внедрения, поэтому в широкой клинической практике не могут быть использованы.

В настоящее время в России применяются шесть методов АСИТ.

1. *Классический парентеральный (подкожный) метод* с использованием отечественных водно-солевых экстрактов аллергенов или алергоидов. На первом этапе метод предусматривает введение 25–30 инъекций аллергена 1 или 2 раза в неделю.

2. *Ускоренный парентеральный метод* с применением отечественных водно-солевых экстрактов аллергенов. На первом этапе предполагается введение 25–30 инъекций аллергена, по 1–3 инъекции в день (с учетом индивидуальной переносимости).

3. *Инъекционная АСИТ препаратами Фосталь и Алюсталь* фирмы «Сталлержен» (Франция). На первом этапе терапии предполагается введение 13–17 инъекций аллергена 1 раз в неделю, на втором этапе – введение поддерживающей дозы аллергена 1 раз в месяц или реже (интервал между инъекциями не должен превышать 6 недель).

4. *Сублингвальная АСИТ аллергенами производства фирмы «Се-*

вафарма» (Чехия) проводится пациентам с повышенной чувствительностью к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцы деревьев, злаковых (луговых) и сорных трав. При данном виде АСИТ пациент по определенной схеме самостоятельно принимает аллерген, предусмотрены контрольные визиты к лечащему врачу. Кратность назначения препарата корректируется в соответствии со степенью переносимости и состоянием здоровья пациента.

5. *Сублингвальная АСИТ препаратами аллергенов Сталораль (аллерген клещей домашней пыли и аллерген пыльцы березы) производства фирмы «Сталлержен» (Франция) проводится по схеме при ежедневном наращивании дозы от 1 капли (что соответствует 1 нажатию) из флакона с концентрацией 10 ИР/мл до 8 капель из флакона с концентрацией 300 ИР/мл и занимает 11 дней. На этапе поддержания дозы препарат вводится в концентрации 300 ИР/мл; рекомендованная схема приема: 4–8 нажатий в день или 8 нажатий 3 раза в неделю. В случае аллергенов пыльцы березы АСИТ проводится за 2–4 месяца до начала сезона палинации, в течение всего периода палинации вплоть до его окончания, затем делается перерыв в терапии до следующего года (предсезонно-сезонная АСИТ). В случае аллергенов клещей домашней пыли АСИТ проводится круглогодично.*

6. *Сублингвальная АСИТ препаратом Оралейр* (экстракт аллергенов из смеси пыльцы трав ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимофеевка луговая) производства фирмы «Сталлержен» (Франция). АСИТ начинают за 4 месяца до начала сезона пыления причинно-значимых аллергенов и проводят по схеме: 1-й день терапии – 1 таблетка в дозе 100 ИР, 2-й день терапии – 2 таблетки в дозе 100 ИР (суммарно 200 ИР), 3-й день терапии – 1 таблетка в дозе 300 ИР, далее по 1 таблетке в дозе 300 ИР

Наличие в арсенале российских аллергологов разных препаратов для проведения АСИТ позволяет выбирать удобные и приемлемые для каждого пациента схемы терапии и шире использовать этот метод лечения больных аллергическими заболеваниями.

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

Особенностью проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов является то, что в силу определенных обстоятельств после этапа наращивания дозы поддерживающие дозы получают не более 5% пациентов. В любом случае АСИТ, при которой используются аллергены и алергоиды отечественного производства, должна заканчиваться за 2 недели до начала сезона пыления причинно-значимых аллергенов, и на следующий год приходится снова начинать с этапа наращивания доз. Современные лечебные аллергены за счет высокой степени очистки и стандартизации позволяют увеличить интервалы между инъекциями (до 6 недель), тем самым обеспечивая продолжение этапа поддерживающей иммунотерапии, несмотря на начало сезона пыления причинно-значимых аллергенов, то есть позволяют непрерывно проводить АСИТ в течение 3–5 лет [5]. Кроме того, протоколы сублингвальной АСИТ для большинства лечебных аллергенов подразумевают продолжение активного лечения (ежедневный



прием препарата) в течение всего периода пыления причинно-значимых аллергенов.

Побочные реакции во время проведения АСИТ

Лечение сопряжено с определенным риском развития побочных реакций, о котором должен быть информирован каждый пациент до начала проведения АСИТ. В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена у пациента могут возникнуть нежелательные побочные явления в виде местных или системных реакций. В случае проведения инъекционных методов АСИТ местные реакции отмечаются у большинства больных (80%) и выражаются в виде покраснения, зуда, отека в месте инъекции аллергена [2, 3]. Как правило, местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток. При наличии выраженных местных реакций лечащий врач должен изменить схему введения аллергена, увеличив промежутки между очередными инъекциями [1]. С целью уменьшения выраженности местных реакций назначают антигистаминные препараты, применение которых на эффективность АСИТ не влияет [1, 2, 5]. При сублингвальном методе АСИТ местные реакции развиваются реже, как правило, проходят самостоятельно в течение 15 минут после приема аллергена, выражаются в зуде, жжении в полости рта, отеке слизистой оболочки полости рта, языка. Системные реакции – реакции, возникающие вне области вве-

дения аллергена, – как правило, развиваются в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях – спустя 30 минут. По степени тяжести системные реакции разделяют на не угрожающие жизни пациента (легкие и средней тяжести) и угрожающие жизни (тяжелые). Легкие системные реакции могут выражаться заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем. Реакции средней тяжести могут выражаться затруднением дыхания, появлением кожного зуда и высыпаний по всему телу. К системным реакциям могут быть также отнесены такие явления, как головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах и ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов. Частота развития легких и средней тяжести реакций составляет не более 10% при проведении АСИТ ускоренным методом и существенно ниже при проведении АСИТ классическим методом [2–3].

К тяжелым реакциям относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок. Такие реакции чаще всего наблюдаются при лечении больных аллергеном из яда пчел и ос (при наличии у пациента аллергии на яд этих насекомых). Частота развития таких реакций при лечении бытовыми или пыльцевыми аллергенами крайне низка (менее 0,001%) [1–3, 5]. При сублингвальном методе АСИТ частота системных реакций еще ниже: за весь период наблюдения при проведении АСИТ сублингвальными аллергенами фирмы «Севафарма» (Чехия) в России случаев анафилактического шока не зарегистрировано.

Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения в течение суток. При возникновении системных реакций обязательным является пере-

смотреть программы АСИТ для данного пациента [1].

Частота развития системных побочных реакций зависит от степени сенсibilизации пациента и тяжести основного заболевания. Этот тип реакций чаще всего наблюдается у пациентов с БА и аллергической крапивницей. Вероятность развития побочных реакций на фоне терапии начальными дозами аллергена крайне низка и повышается с увеличением дозы вводимого аллергена [2–3].

Наличие и выраженность местных реакций не служит предвестником развития системных реакций. Так, некоторые пациенты, у которых возникли системные реакции во время проведения АСИТ, вообще не отмечали местных реакций. Тем не менее появление выраженных и длительно сохраняющихся местных реакций является поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ [2–3].

Прием антигистаминных препаратов во время проведения АСИТ существенно снижает вероятность развития и выраженность местных реакций, но не может полностью предотвратить возникновение системных реакций. Кроме того, при проведении АСИТ на фоне приема антигистаминных препаратов начало развития системных реакций может быть отсроченным (через 1,5–3 часа после введения аллергена) [2].

К факторам, провоцирующим развитие системных реакций, можно отнести несоблюдение пациентами гипоаллергенной диеты во время проведения АСИТ и употребление в пищу продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции. Предположительно, высокий процент системных реакций во время проведения АСИТ аллергенами пыльцы злаковых и сорных трав связан с трудностью исключения из рациона пищевых злаков или растительного масла. Пациентам с выраженной пищевой непереносимостью на время проведения

При условии соблюдения протокола АСИТ является безопасным и высокоэффективным методом терапии, приводит к улучшению качества жизни пациента и уменьшению затрат на лечение.



АСИТ можно назначать препараты хромоглициевой кислоты перорально, как это рекомендуется при пищевой аллергии. Рекомендуется предварительно, до начала курса АСИТ, проводить обследование органов желудочно-кишечного тракта пациента и коррекцию выявленных нарушений. Больным с бытовой сенсibilизацией, учитывая невозможность полного исключения контакта с причинно-значимым аллергеном (домашняя пыль), на время проведения АСИТ необходимо усиливать базисную терапию и назначать антигистаминные препараты.

Для того чтобы минимизировать риск развития осложнений во время лечения, необходимо соблюдать следующие правила:

- ✓ АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого вида лечения;
- ✓ в случае инъекционного метода АСИТ должна проводиться только в условиях аллергологического кабинета или стационара (категорически запрещена выдача аллергенного препарата на руки и самостоятельное введение аллергена пациентом);
- ✓ следует четко определить показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае;
- ✓ необходимо неукоснительно следовать утвержденным протоколам проведения АСИТ в зависимости от вида аллергена и способа введения. Отклонения от протокола возможны лишь в сторону облегчения аллергенной нагрузки: увеличение временных промежутков между введением аллергена (но не дольше разрешенных интервалов), повторение предыдущей дозы в случае развития выраженных побочных местных реакций и снижение подерживающей дозы;
- ✓ каждый пациент должен быть информирован о возможности развития серьезных побочных реакций, необходимости соб-

людения определенных правил во время проведения АСИТ, а также о мерах профилактики и купирования этих реакций;

- ✓ перед каждой инъекцией аллергена врач обязан провести осмотр пациента, выявить наличие реакций от предыдущих инъекций аллергена и оценить целесообразность введения следующей дозы;
- ✓ врач должен контролировать состояние пациента в течение не менее 30 минут после инъекции аллергена, а при введении больших доз аллергена и при проведении АСИТ ускоренным методом требуется более длительное наблюдение – не менее 60 минут.

Поскольку сублингвальная АСИТ проводится в домашней обстановке, этот вид терапии можно предлагать только пациентам с хорошим комплаенсом. При проведении сублингвальной АСИТ должны быть приняты следующие меры предосторожности:

- первый прием препарата происходит в присутствии лечащего врача в условиях аллергологического кабинета;
- необходимо обучить пациента (родителей, если проводится лечение ребенка) правильной технике приема препарата;
- пациенту (или родителям, если проводится лечение ребенка) должны быть предоставлены четкие письменные инструкции о действиях в случае развития нежелательной реакции;
- препарат лечебного аллергена должен храниться в недоступном для детей месте при соответствующем температурном режиме;
- важно, чтобы пациент посещал врача как минимум три раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов.

Так как проведение сублингвальной АСИТ подразумевает продолжительное лечение, специальная строгая диета, как в случае с инъекционными методами АСИТ, не требуется. Одна-

ко в дни употребления больших количеств продуктов-гистаминолибераторов принимать аллергенный препарат не следует. В каждом случае при наличии реакций пищевой непереносимости назначается индивидуальная диета.

Заключение

Атопические респираторные заболевания являются хронической патологией и имеют тенденцию к прогрессирующему утяжелению характера течения со временем. Позднее обращение пациентов к аллергологу и позднее начало адекватной терапии приводят к расширению спектра сенсibilизации, вовлечению в системный аллергический процесс других органов-мишеней и в конечном счете к увеличению затрат на терапию. Проведение АСИТ на ранних стадиях заболевания может повлиять на естественный путь развития болезни и предотвратить процесс возникновения каскадных реакций. При условии соблюдения протокола АСИТ является безопасным и высокоэффективным методом терапии, приводит к улучшению качества жизни пациента и уменьшению затрат на лечение. Однако, учитывая возможность появления системных реакций (хотя вероятность их развития мала), необходимо тщательно взвешивать показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае. Немаловажным фактором успешного проведения АСИТ является согласие пациента и его понимание важности этого лечения, возможного риска развития побочных реакций и необходимости проведения мероприятий по профилактике осложнений терапии. Наличие в арсенале российских аллергологов разных препаратов для проведения АСИТ позволяет выбирать удобные и приемлемые для каждого пациента схемы терапии и шире использовать этот метод лечения больных аллергическими заболеваниями. ●



Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению

К.м.н. Е.В. НАЗАРОВА, д.м.н., проф. Н.И. ИЛЬИНА

Авторы рассматривают вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и лечения аллергического ринита (АР). Дана характеристика основных лекарственных препаратов, применяемых в качестве симптоматической терапии АР. На примере мометазона фуората показана роль современных интраназальных глюкокортикостероидов в схеме лечения интермиттирующего и персистирующего АР (согласно рекомендациям ARIA). Определено место аллергенспецифической иммунотерапии как единственного на данный момент метода, позволяющего добиться стойкой ремиссии АР и предотвратить развитие и утяжеление аллергического заболевания.

Введение

В течение последних 30 лет повсеместно наблюдается рост распространенности аллергических заболеваний, в структуре которых одно из ведущих мест занимает аллергический ринит (АР).

АР оказывает ощутимое влияние на физическое, психическое и социальное здоровье пациентов. В мире АР страдают, по меньшей мере, 10–25% населения. В США число больных АР составляет 25–30 млн человек, при этом аллергические заболевания зарегистрированы более чем у 40 млн человек. В Англии распространенность АР составляет 16%, в Дании – 19%, в Германии – 13–17%.

В разных регионах Российской Федерации распространенность АР колеблется в пределах от 12,7 до 24% [1]. Несмотря на то что сегодня АР представляет собой глобальную медико-социальную проблему, его роль как причины страданий и ухудшения качества жизни больных явно недооценивается. Эта нозология встречается в практике врачей всех специальностей, тем не менее постановка правильного диагноза и назначение адекватной терапии может занимать годы.

АР – это заболевание слизистой оболочки носа, основой которого является иммуноглобулин-Е (IgE)-опосредованное аллерги-

ческое воспаление, вызываемое причинно-значимым аллергеном. Клинически АР проявляется обильной ринореей, назальной блокадой, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosмией. Довольно часто отмечается сочетание АР и аллергического конъюнктивита [1].

Патогенез и этиология АР

Контакт аллергена со слизистой оболочкой носа вызывает АР у больного, организм которого ранее был сенсибилизирован данным аллергеном. Сенсибилизация происходит в результате первичного контакта с аллергеном, выработки специфических IgE и их связывания с высокоаффинными рецепторами, расположенными на тучных клетках и базофилах. В основе развития АР лежит IgE-опосредованная реакция, сопровождающаяся воспалением слизистой оболочки носа различной интенсивности. Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа, определяющими раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, базофилы и эндотелиальные клетки. А главным медиатором, продуцируемым тучными клет-



ками при сезонном и круглогодичном воздействии аллергена, является гистамин. Появлению симптомов АР могут способствовать и другие медиаторы, такие как лейкотриены, простагландины, кинины и др., взаимодействующие с нервными и сосудистыми рецепторами [2]. Более подробно роль медиаторов воспаления представлена в таблице 1.

Выделяют несколько основных этиологических факторов АР. Один из них – пыльца растений. Для средней полосы России характерны три основных сезона палинации (цветения): в весеннее время происходит пыление деревьев (береза, ольха, орешник, дуб), в первой половине лета – злаковых растений (ежа, тимофеевка, рожь), в конце лета и осенью – сорных трав (полынь, подорожник, амброзия). Эти сезоны палинации определяют пики манифестации симптомов АР. Однако следует учитывать, что пыльца может переноситься ветром на значительное расстояние и вызывать появление симптомов АР в «необычное» время [2]. Причиной АР могут быть также аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), а также эпидермальные аллергены животных (эпидермис кошек, собак, лошадей и др.). Реже АР вызывается библиотечной пылью, плесневыми грибами, тараканами. Несмотря на то что споры грибов и аллергены клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе зависит от времени года: обычно оно снижается в зимние месяцы и увеличивается летом и осенью, вследствие чего персистирующий АР может иметь волнообразное течение и сопровождаться сезонными вспышками.

Профессиональный АР наблюдается у лиц, постоянно контактирующих по роду своей деятельности с разными группами аллергенов, например, с животными аллергенами, мукой, медикаментами, пухом, пером, латексом и др. Про-

Таблица 1. Основные медиаторы аллергической реакции и их роль при аллергическом рините

Клинические симптомы	Биохимические медиаторы	Функциональные нарушения
Чувство щекотания в носу, зуд, почесывание носа, «аллергический салют»	Гистамин, простагландины	Повышенная сухость, гиперемия слизистой оболочки носа
Чихание	Гистамин, лейкотриены	Раздражение нервных окончаний
Заложенность носа, дыхание ртом, изменение тембра голоса	Гистамин, лейкотриены, брадикинин, фактор активации тромбоцитов	Отек слизистой оболочки носа, повышенная проницаемость сосудов
Выделения из носа, ринорея, поперхивание	Гистамин, лейкотриены	Повышенное образование и выделение назального секрета

фессиональный АР встречается у зоотехников, работников хлебозаводов, фармацевтов, медицинских работников и пр. [2].

Классификация АР

АР классифицируют по форме, характеру и тяжести течения и стадии заболевания [3]. Различают сезонный (наблюдается у пациентов с чувствительностью к пыльцевым и грибковым аллергенам) и круглогодичный (встречается у пациентов с чувствительностью к бытовому, эпидермальным, плесневым, профессиональным аллергенам) АР.

По характеру течения АР может быть интермиттирующим (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) или персистирующим (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году).

Течение АР может характеризоваться как легкой степенью тяжести (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон), так и средней и тяжелой степенью тяжести, для которых свойственно наличие, по крайней мере, одного из следующих признаков: расстройство сна, нарушение повседневной активности, профессиональной деятельности или учебы, невозможность занятий спортом и нормального отдыха. В течении АР выделяют две стадии: обострение и ремиссию.

Диагностика АР

Диагностика АР основывается на наличии типичных симптомов, отягощенного семейного и собственного аллергологического анамнеза, результатах клинико-лабораторных, инструментальных, функциональных и аллергологических методов обследования [4].

Особенности клиники АР

Классическими симптомами АР являются «аллергический салют» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу вверх), «аллергические очки» (темные круги под глазами), отечность под глазами, постоянно открытый рот, «шмыганье» носом, покраснение кожи вокруг крыльев носа.

Жалобы пациентов главным образом связаны с основными клиническими симптомами АР:

- ринорея (водянистые выделения из носа);
- чихание – нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно;
- зуд в носу, реже – чувство жжения (иногда сопровождается зудом нёба и глотки); зуд носа может проявляться характерным симптомом – «аллергическим салютом». Из-за постоянного почесывания носа у части больных появляется поперечная носовая складка, расчесы, царапины на носу;



- заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса;
- снижение обоняния.

Дополнительные симптомы АР развиваются вследствие обильного выделения секрета из носа, нарушения дренирования околоносовых пазух и проходимости слуховых (евстахиевых) труб. К ним относят раздражение, отечность, гиперемию кожи над верхней губой и у крыльев носа; носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания; боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита); боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тугоухости). Кроме того, у пациентов с АР могут наблюдаться общие неспецифические симптомы, такие как слабость, недомогание, раздражительность, головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания; нарушение сна, подавленное настроение, повышение температуры (редко).

Аллергологический анамнез

Огромное значение в диагностике АР имеет сбор аллергологического анамнеза больного. Нередко для установления правильного диагноза и назначения лечения достаточно установить ведущий причинно-значимый аллерген, выявляемый в ходе беседы с пациентом. При сборе аллергологического анамнеза необходимо ответить на следующие вопросы:

- является ли заболевание сезонным;
- происходит ли возникновение или усиление симптомов АР при непосредственном контакте с тем или иным аллергеном – пылью, домашними животными, обостряется ли ринит при уборке квартиры и др.;
- отмечается ли эффект элиминации, влияние факторов погоды, потребления продуктов питания, смены климатической зоны на течение заболевания;
- каковы условия труда и быта. Это важно, поскольку профес-

сиональные (производственные аллергены, различные раздражители) и бытовые (дом, школа, животные) факторы играют существенную роль в развитии АР;

- имеются ли у пациента другие аллергические заболевания.

Также необходимо выяснить наличие аллергических заболеваний в семейном анамнезе (у ближайших родственников). Наиболее часто АР сочетается с аллергическим конъюнктивитом, атопической бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом. Так, по данным международных исследований, БА встречается у 15–38% пациентов с АР, а АР встречается, по меньшей мере, у 75% пациентов с БА.

Лабораторные и инструментальные исследования

Для выявления эозинофилии (чаще обнаруживается в период обострения АР) проводится лабораторное исследование крови (общий анализ крови), а также цитологическое исследование секрета из полости носа (мазок) на наличие эозинофилов (характерно увеличение относительного количества эозинофилов от 5 до 100%). К обязательным инструментальным исследованиям при диагностике АР относится передняя риноскопия. Следует обращать внимание на состояние носовой перегородки, характер выделений, наличие полипов. При АР отмечается отечность слизистой оболочки полости носа (она приобретает бледно-синюшный, жемчужный или сероватый цвет), характерная пятнистость слизистой оболочки (пятна Воячека). У большинства больных (27,5–95%) отмечается отечность носовых раковин. В просвете носовых ходов может определяться водянистый секрет. К необязательным инструментальным исследованиям относятся рентгенография полости носа и околоносовых пазух, компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух, передняя риноманометрия, эндоскопическое исследование полости носа

(проба с эпинефрином демонстрирует обратимость изменений), спирометрия для выявления бронхиальной гиперреактивности, часто связанной с ринитом [4].

Аллергологическое обследование

Основным методом диагностики аллергического заболевания являются кожные скарификационные пробы, или прик-тесты, которые проводятся в аллергологическом кабинете специально обученным персоналом. Метод является весьма информативным, доступным и безопасным в применении. Однако в некоторых случаях правильная трактовка их результатов может быть затруднена или невозможна (уртикарный дермографизм, прием антигистаминных и седативных препаратов, наличие кожного заболевания и др.). В таких ситуациях определяется уровень общего и аллергенспецифических IgE в сыворотке крови при помощи различных лабораторных методов иммунологического обследования: радиоаллергосорбентного теста (РАСТ), метода иммуноферментного анализа (ИФА) и множественного аллергосорбентного теста (МАСТ).

Сенсибилизация к аллергену не всегда означает, что пациент страдает аллергическим заболеванием, поэтому необходимо оценить клиническое значение результатов кожной пробы или уровня специфических IgE. Клиническое значение полученных данных при сезонном рините обычно можно продемонстрировать на основании тщательного изучения анамнеза, в то время как при круглогодичном рините может быть полезной назальная проба с провокацией аллергена, то есть провокационные назальные тесты (ПНТ). Определим место ПНТ в диагностике АР: показанием для проведения ПНТ является противоречивость данных анамнеза и других методов диагностики, поливалентная сенсибилизация ко многим пыльцевым и бытовым аллергенам, когда необходимо выбрать для специфической иммунотерапии один



Таблица 2. Признаки аллергического и неаллергического ринита

Признак	Аллергический ринит	Неаллергический ринит
Причины возникновения заболевания	Аллергены бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные, лекарственные	Анатомические дефекты, заболевания носоглотки, резкие запахи, резкие температурные изменения, постоянный прием деконгестантов, беременность, гипотиреоз, первичная дискинезия ресничек, иммунодефицитные состояния, гранулематоз Вегенера
Аллергологический анамнез	Положительный	Отрицательный
Кожные тесты с аллергенами	Положительные	Отрицательные
Цитологическое исследование слизистой оболочки носа	Содержание эозинофилов в мазке более 2–4%	Эозинофилы отсутствуют. При инфекционном рините – высокое содержание нейтрофилов
Уровень общего IgE в сыворотке крови	Повышен	Норма
Наличие специфических IgE в сыворотке крови	Да	Нет

или несколько ведущих аллергенов. ПНТ проводятся в условиях специализированного учреждения врачом-аллергологом [2].

Дифференциальная диагностика

Аллергический ринит дифференцируют со следующими заболеваниями:

- ринит, вызванный анатомическими аномалиями;
- инфекционный ринит;
- неаллергический эозинофильный ринит (в цитологическом мазке из носа обнаружено высокое содержание эозинофилов при отсутствии сенсibilизации к каким-либо аллергенам);
- вазомоторный ринит;
- полипозный ринит;
- риниты, вызванные другими причинами (патологией эндокринной системы, приемом медикаментов, психогенными факторами, беременностью и др.).

Наибольшую трудность представляет дифференциальная диагностика круглогодичного АР и круглогодичных ринитов неаллергической природы [4]. Важнейшие для дифференциальной диагностики этих видов ринита признаки представлены в таблице 2.

Немедикаментозное лечение АР

Для лечения АР применяются как немедикаментозные, так и лекарственные методы (рис. 1).

Немедикаментозное лечение АР заключается в устранении (уменьшении) контакта с причинно-значимыми аллергенами. Благоприятный эффект различных мер, направленных на удаление аллергена из окружающей среды, в полной мере проявляется лишь через несколько недель или месяцев. В большинстве случаев полное исключение контакта с аллергеном невозможно по причинам практического или экономического характера. Тем не менее до назначения лекарственных препаратов или на фоне их применения целесообразно предпринять меры для уменьшения контакта с аллергеном. Так, единственным эффективным методом борьбы с аллергенами перхоти животных является устранение домашних животных из дома [3].

Большую роль в успешном лечении АР играет обучение пациентов, целью которого является предотвращение обострений и прогрессирования заболевания. С пациентом проводят беседу о природе заболевания, методах симптоматического и патогенетического лечения, важности соблюдения лечебно-профилактических рекомендаций. Пациенту должна быть выдана специальная литература с указанием мероприятий, направленных на элиминацию аллергена, и предостережений.

Медикаментозное лечение АР

Для лечения АР используют симптоматические и патогенетические лекарственные средства.

Симптоматическая терапия

В качестве симптоматической терапии АР применяют препараты местного и системного действия [2].

Препараты

для местного применения

Препараты кромоглициевой кислоты (кромоны). Натрия кромогликат (кромолин) и натрия недокромил в виде интраназального спрея применяются при наличии легких и умеренных клинических проявлений АР. Кромоны оказывают действие на тучные клетки. Эти препараты менее эффективны, чем антигистаминные средства и местные глюкокортикостероиды (ГКС), но являются безопасными и практически полностью лишены побочных



Рис. 1. Виды лечения аллергического ринита



эффектов. Кромоны не относятся к основным средствам лечения АР, но показаны для профилактики и лечения легкого и начального АР.

Местные антигистаминные средства. В настоящее время применяются два местных антигистаминных препарата – азеластин и левокабастин. Они являются эффективными и высокоселективными блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Азеластин и левокабастин в виде назального спрея быстро купируют зуд и чихание. Препараты характеризуются высоким профилем безопасности.

Местные глюкокортикостероиды. В 1973 г. появился препарат беклометазон, который с успехом использовали для местной терапии АР. В дальнейшем были разработаны несколько новых местных ГКС (будесонид – в 1981 г., флутиказона пропионат – в 1990 г., мометазона фуруат – в 1996 г., флутиказона фуруат – в 2007 г.). Современные интраназальные ГКС хорошо переносятся пациентами и не вызывают атрофии слизистой оболочки носа при длительном применении. Иногда эти препараты дают побочные эффекты в виде сухости слизистой оболочки носа и незначительных носовых кровотечений,

описаны единичные случаи перфорации перегородки носа при длительном применении интраназальных ГКС.

У больных, получающих только интраназальные ГКС, риск поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы минимален, что обусловлено низкой биодоступностью этих препаратов и применением их в малых дозах. Интраназальные ГКС являются «золотым стандартом» местной симптоматической терапии АР.

Одним из таких препаратов является Назонекс (мометазона фуруат). Этот препарат заслуживает особого внимания, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, благодаря уникальным свойствам молекулы действующего вещества, содержащей фуруатное кольцо, мометазона фуруат имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами ГКС. Во-вторых, существует обширнейшая доказательная база эффективности и безопасности препарата, а также длительный положительный опыт его применения в реальной клинической практике. Назонекс выпускается в форме дозированного водного аэрозоля для интраназального применения, 1 доза содержит 50 мкг действующего вещества, рекомендованная суточная доза – по 100 мкг в каждый носовой ход 1 раз в день. Назонекс разрешен к применению у детей с 2-летнего возраста. Препарат характеризуется высокой противовоспалительной активностью, уменьшает количество медиаторов аллергии, связанных с ранней и поздней фазами аллергического ответа, имеет минимальную биологическую доступность (0,1% интраназально введенной дозы). Мометазона фуруат не вызывает системных эффектов даже при превышении дозы в 20 раз от рекомендуемой, препарат не снижает уровень кортизола в крови у пациентов [5]. Назонекс не угнетает мукоцилиарную активность эпителия носа и не вызывает атрофических изменений в слизистой оболочке

носоглотки. Он характеризуется высокой липофильностью, благодаря чему препарат быстро проникает в слизистую оболочку полости носа, быстро достигает глюкокортикостероидного рецептора, как следствие – быстро наступает клинический эффект. Длительное удержание в слизистой оболочке носа дает возможность применять Назонекс 1 раз в сутки [6]. Препарат обладает хорошими органолептическими свойствами: не имеет запаха и не оставляет послевкусия после применения, что положительно воспринимается пациентами и может повышать их приверженность лечению. По отзывам пациентов, дополнительный комфорт при применении Назонекса обеспечивает входящий в его состав широко применяемый в косметической и фармацевтической промышленности глицерин, создающий влагосберегающую пленку на поверхности кожи или слизистой оболочки.

С 1996 г. как в России, так и за рубежом было проведено большое количество исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность препарата Назонекс. В 2005 г. профессор W.E. Berger и соавт. провели метаанализ 4 исследований препарата Назонекс, целью которого была оценка эффективности препарата в устранении заложенности носа у больных сезонным АР [7]. Данная работа в очередной раз подтвердила эффективность препарата при АР (рис. 2) [7].

Многолетний опыт применения Назонекса в России и за рубежом свидетельствует о том, что препарат высокоэффективен и характеризуется высоким профилем безопасности. Назонекс хорошо контролирует назофарингеальные симптомы АР, способствует уменьшению выраженности глазных симптомов заболевания, что приводит к улучшению качества жизни пациента [8].

Деконгестанты. Сосудосуживающие средства, или деконгестанты, оказывают влияние на симпатическую регуляцию то-



Рис. 2. Эффективность Назонекса в устранении заложенности носа у больных сезонным аллергическим ринитом



нуса кровеносных сосудов за счет действия на адренергические рецепторы. Эти препараты используются при полной блокаде носового дыхания за несколько минут до интраназального введения противоаллергических средств. Для местного введения в виде капель и аэрозолей часто используют альфа-2-адреномиметики (оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин). В клинической практике наиболее широко используются эфедрин, фенилэфрин и особенно псевдоэфедрин. Обычно они оказывают более слабое действие на заложенность носа, но, в отличие от других адреномиметиков, не вызывают феномен отмены (вазодилатация).

Кратковременное применение деконгестантов не приводит к функциональным или морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа. Однако длительное использование (более 10 дней) таких препаратов может сопровождаться тахифилаксией, отеком слизистой оболочки носа и привести к развитию медикаментозного ринита.

Препараты инертной целлюлозы. С 2002 г. во многих странах для предотвращения развития симптомов АР используется инертная целлюлоза, которая создает естественный барьер, защищая дыхательные пути от попадания аллергена на слизистую носа и предотвращая развитие аллергической реакции [9].

Препараты системного действия

Пероральные антигистаминные средства, связываясь с гистаминовыми рецепторами, обладают конкурентным антагонизмом к гистамину – основному медиатору тучных клеток и базофилов. Благодаря этому качеству эти препараты широко используются в лечении АР.

Применение антигистаминных средств 1-го поколения (хлорфенирамин, дифенгидрамин, прометазин, трипролидин) ограничивается их седативными и антихолинергическими эффектами. Еще одним доводом против их

Таблица 3. Ступенчатая схема терапии аллергического ринита (ARIA, 2010)

Интермиттирующий АР		Персистирующий АР	
Легкий	Умеренный/тяжелый	Легкий	Умеренный/тяжелый
I ступень		II ступень	
Оральные или интраназальные H ₁ -блокаторы, и/или деконгестанты, или антилейкотриеновые средства (не в порядке предпочтения)	Оральные или интраназальные H ₁ -блокаторы, и/или деконгестанты, или интраназальные ГКС, или антилейкотриеновые средства (или интраназальные кромоны) (не в порядке предпочтения). При персистирующем рините при улучшении в течение 2–4 недель продолжить лечение 1 месяц, при отсутствии эффекта – ступень вверх	В порядке предпочтения: интраназальные ГКС; оральные H ₁ -блокаторы или антилейкотриеновые средства. При улучшении в течение 2–4 недель – ступень вниз и продолжить лечение в течение 1 месяца. При отсутствии эффекта увеличить дозу интраназальных ГКС; при зуде и ринорее добавить ипратропиума бромид; при зуде и чихании добавить H ₁ -блокаторы. При отсутствии эффекта решить вопрос о целесообразности хирургического лечения (например, полипов носа)	
При наличии конъюнктивита добавьте оральные H ₁ -блокаторы или интраокулярные H ₁ -блокаторы			
Обсудить возможность применения иммунотерапии аллергенами			
При улучшении – ступень вниз, при ухудшении – ступень вверх			

применения является короткий период полувыведения [3]. Антигистаминные средства 2-го поколения (дезлоратадин, азеластин, цетиризин, эбастин, лоратадин, терфенадин, фексофенадин) эффективно уменьшают симптомы АР, их действие наступает быстро (в течение 1–2 часов) и продолжается в течение 12–24 часов. Антигистаминные препараты 2-го поколения крайне редко вызывают нежелательные побочные явления со стороны центральной нервной системы и антихолинергические эффекты, что значительно отличает их от предшественников. Недостатком некоторых представителей 2-го поколения является возможность развития тяжелых желудочковых аритмий из-за удлинения интервала QT, особенно при комбинации с макролидами и некоторыми противогрибковыми антибиотиками. Это в основном относится к терфенадину и астемизолу (в некоторых странах их применение запрещено). Цетиризин и фексофенадин в этом отношении безопасны. Таким образом, терапевтический

индекс антигистаминных препаратов 2-го поколения достаточно высок, и их следует считать средствами первого ряда в лечении АР.

При невозможности применения блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов используются антигистаминные системные препараты со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток (кетотифен).

При сочетании у пациента БА и АР или при отсутствии возможности применения антигистаминных препаратов часто назначают *антилейкотриеновые препараты*: монтелукаст, зафирлукаст, zileuton (в Российской Федерации не зарегистрирован).

Согласно инициативе ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму) 2010 г., рекомендованы ступенчатые схемы лечения интермиттирующего и персистирующего АР (табл. 3) [10]. Ни одно из современных фармакотерапевтических средств не имеет длительно сохраняющегося действия



после его отмены. Более того, естественный ход течения аллергической патологии предполагает, что со временем тяжесть и продолжительность клинических симптомов увеличиваются, спектр сенсибилизации расширяется, аллергическое воспаление затрагивает другие органы и системы организма больного. Начавшись с минимальных симптомов изолированного ринита, аллергия в дальнейшем может затронуть слизистую оболочку глаз, нижних дыхательных путей, тем самым превратившись в полиорганный процесс. Для контроля над подобной ситуацией потребуется комплекс препаратов, которые больной вынужден будет принимать постоянно. Таким образом, для приостановления процесса развития аллергического заболевания необходимо проведение патогенетического лечения – аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Патогенетическое лечение АР

Аллергенспецифическое лечение имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии АР, так как действует не на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается в собственно патогенез заболевания и потому влияет на все патогенетические звенья аллергического процесса. С 1911 г. этот метод применяется эмпирически для лечения респираторной аллергии. Клиническая эффективность АСИТ достигает 80–90%, что подтверждено в большом числе многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований как за рубежом, так и в нашей стране. В отличие от всех существующих методов лечения АР, положительный эффект от АСИТ сохраняется на длительный (по меньшей мере в течение нескольких лет) период. АСИТ показана большим с клиническими признаками IgE-опосредованного заболевания. Максимального эффекта удается достичь при применении АСИТ

Многолетний опыт применения Назонекса в России и за рубежом свидетельствует о том, что препарат высокоэффективен и характеризуется высоким профилем безопасности. Назонекс хорошо контролирует назофарингеальные симптомы АР, способствует уменьшению выраженности глазных симптомов заболевания, что приводит к улучшению качества жизни пациента.

на ранних этапах аллергических заболеваний. Специфическая иммунотерапия позволяет не только добиться стойкой ремиссии АР, но и предотвратить дальнейшее развитие и утяжеление аллергического заболевания [11].

В настоящее время для проведения АСИТ используются инъекционные и сублингвальные формы аллергенов различных видов (пыльцевые, бытовые, эпидермальные, грибковые). АСИТ должен проводить врач-аллерголог в условиях специализированного учреждения.

Общие подходы к профилактике АР

Выделяют первичную и вторичную профилактику аллергических заболеваний, в том числе и АР [11].

Первичная профилактика проводится в общей популяции, начинается с антенатального периода и направлена на рождение здорового потомства. В рамках первичной профилактики проводятся следующие мероприятия:

- соблюдение рациональной диеты будущей матери;
- устранение профессиональных вредностей с первого месяца беременности;
- прием лекарственных средств только по строгим показаниям;
- прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсибилизации ребенка и повышению его восприимчивости к вирусным инфекциям;
- профилактика и лечение персистирующей инфекции у ма-

тери как фактора, влияющего на процесс активации Th2-лимфоцитов плода.

Одним из важнейших направлений профилактики являются образовательные программы, которые могут быть ориентированы на подростков-школьников, студентов, беременных женщин из семей с повышенным риском развития аллергических заболеваний.

Вторичная профилактика во многом совпадает с противорецидивным лечением АР, так как правильная тактика ведения больного предупреждает возможные обострения и осложнения заболевания. Вторичная профилактика предполагает устранение контакта с аллергенами (элиминацию), борьбу с неблагоприятными факторами внешней среды, медикаментозное лечение, специфическую иммунотерапию и проведение образовательных программ.

Заключение

Аллергический ринит, беспокоящий пациента день ото дня, снижает физическую, эмоциональную, профессиональную и социальную активность, вызывает нарушение сна, то есть резко ухудшает качество жизни больного, требует ежедневного применения лекарственных препаратов. Своевременная диагностика, адекватная медикаментозная терапия, а также проведение грамотно подобранного современного специфического лечения АР позволяют улучшить качество жизни пациентов и предотвратить прогрессирование заболевания. 🌟

Назонекс®

(мометазона фуоат)

интраназальный глюкокортикостероид



Ваш союзник и эксперт в борьбе с воспалением

Устраняет заложенность и другие симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух при:

- ✓ Сезонном аллергическом рините (лечение и профилактика)
- ✓ Круглогодичном аллергическом рините
- ✓ Остром риносинусите
- ✓ Обострениях хронического синусита
(в качестве вспомогательного средства)
- ✓ Полипозе носа

Избранная информация по безопасности

НАЗОНЕКС® — мометазон (mometasone), спрей назальный дозированный. **Лекарственная форма:** назальный спрей. **Состав:** При каждом нажатии дозирующего устройства назального спрея НАЗОНЕКС® происходит выброс 50 мкг химически чистого МФ. **Фармакологические свойства.** Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения. АТС R01AD. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Тормозит высвобождение медиаторов воспаления. МФ свойственна пренебрежимо малая биодоступность ($\leq 1\%$), и при назначении в виде ингаляции он практически не определяется в плазме крови. **Показания к применению:** 1. Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита (АР) у взрослых, подростков и детей с 2 лет. 2. Профилактическое лечение сезонного АР среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за 2-4 недели до предполагаемого начала сезона пыления). 3. Обострение хронического синусита у взрослых и детей с 12 лет (как вспомогательное средство в составе комплексной антибактериальной терапии). 4. Острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и более. 5. Полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к какому-либо из компонентов назального спрея НАЗОНЕКС, недавнее оперативное вмешательство или травма носа — до заживления раны, дети в возрасте до двух лет. В связи с отсутствием данных о применении назального спрея НАЗОНЕКС® у детей в возрасте до двух лет препарат не может быть рекомендован для лечения больных этой возрастной группы. **Способ применения и дозы.** НАЗОНЕКС® применяется в виде интраназальных ингаляций суспензии, содержащейся во флаконе спрея. **Лечение сезонного или круглогодичного АР:** Для взрослых больных (в том числе старческого возраста) и подростков с 12 лет рекомендуемая профилактическая и терапевтическая доза составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 1 раз/день (суточная доза 200 мкг). После достижения лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 ингаляции в каждую ноздрю 1 раз/день (суточная доза 100 мкг). Возможно увеличение дозы до 400 мкг в сутки, после уменьшения симптомов — снижение дозы. Начало действия препарата обычно отмечается клинически в течение первых 12 часов после первого применения препарата. **Для детей 2-11 лет:** Рекомендуемая терапевтическая доза — 1 ингаляция в каждую ноздрю 1 раз/день (суточная доза 100 мкг). **Вспомогательное лечение обострений синуситов:** Взрослые (в том числе старческого возраста) и подростки с 12 лет: Рекомендуемая терапевтическая доза 2 ингаляции в каждую ноздрю 2 раз/день (суточная доза 400 мкг), возможно увеличение до 800 мкг, со снижением дозы после уменьшения симптомов. После 12-месячного лечения назальным спреем НАЗОНЕКС® не возникало признаков атрофии слизистой носа; кроме того, мометазона фуоат проявлял тенденцию способствовать нормализации гистологической картины слизистой носа. **Лечение острого риносинусита (монотерапия):** по 2 ингаляции в каждую ноздрю 2 раз/день, суточная доза 400 мкг. **Полипоз носа:** по 2 ингаляции 2 раз/день в каждую ноздрю, суточная доза 400 мкг, после уменьшения симптомов снижение до 200 мкг в сутки. **Побочное действие:** носовые кровотечения (около 5%, на фоне плацебо 4%), фарингит, ощущение жжения в носу, раздражение слизистой оболочки носа, чихание. Частота возникновения всех других нежелательных явлений была сопоставима с частотой их возникновения при назначении плацебо. Очень редко при интраназальном применении ГКС отмечались случаи перфорации носовой перегородки или повышения внутриглазного давления. **Меры предосторожности:** Как и при всяком долгосрочном лечении, больные, пользующиеся назальным спреем НАЗОНЕКС® в течение нескольких месяцев и дольше, должны периодически проходить осмотр на предмет возможных изменений слизистой носа. При проведении плацебо-контролируемых клинических испытаний у детей (суточная доза 100 мкг в течение года), задержки роста у детей не отмечалось. При продолжительном лечении назальным спреем НАЗОНЕКС® признаков подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не наблюдалось. Больные, которые переходят к лечению назальным спреем НАЗОНЕКС® после длительной терапии ГКС системного действия, требуют к себе особого внимания. Отмена системных ГКС у таких больных может привести к недостаточности функции надпочечников, что может потребовать принятия соответствующих мер. **Применение во время беременности и лактации:** После интраназального назначения препарата у беременных не проводилось, НАЗОНЕКС® следует назначать беременным, матерям, кормящим грудью, или женщинам детородного возраста только, если ожидаемая польза от его назначения оправдывает потенциальный риск для плода или новорожденного. **Взаимодействие с другими препаратами:** Сочетанная терапия с лоратадином хорошо переносилась больными. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводились. **Передозировка:** Вследствие малой (<1%) системной биодоступности препарата НАЗОНЕКС® маловероятно, что при случайной или намеренной передозировке потребуются принятие каких-либо мер помимо наблюдения с последующим назначением препарата в рекомендованной дозе.

Список литературы

1. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. Allergy Asthma Proc 1999;20:167-172. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Clin Immunol Int 2007;19:50-53. 3. Small at all. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005; vol 116(6): 1275-81. 4. Stjärne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. EAACI, 2008. 5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118(5):648-654. 6. Nasonex Claims Evaluation. Synovate Market Research, 2006. 7. www.arthritis.org. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®, Регистрационный номер — П№014744/01



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская д. 7, стр. 1

Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

RESP-1057198-0001; 10.2012

Реклама



Современные стратегии фармакотерапии бронхиальной астмы

Д.м.н., проф. О.М. КУРБАЧЕВА, к.м.н. К.С. ПАВЛОВА

Представлена современная концепция поддерживающей терапии бронхиальной астмы (БА). Определено место ингаляционных и системных глюкокортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, кромонов, моноклональных антител и других препаратов в фармакотерапии БА. Акцент сделан на ингаляционных глюкокортикостероидах как на группе препаратов, позволяющих наиболее эффективно контролировать БА. Описаны класс-специфические эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов и охарактеризованы различия, присущие отдельным препаратам, в отношении параметров эффективности и безопасности. Приведена общепринятая стратегия ступенчатой терапии БА, в рамках которой даны отдельные практические рекомендации, позволяющие осуществить принцип индивидуализации терапии с целью получения наилучшего терапевтического эффекта с назначением минимально возможного количества препарата и обеспечения низкого риска развития побочных явлений на фоне фармакотерапии этого хронического заболевания.

свидетельствует о гиподиагностике этого заболевания в нашей стране.

Этиология и патогенез БА

Факторы, повышающие риск развития БА, можно условно разделить на 2 основные группы: 1) внутренние, или обуславливающие развитие заболевания, 2) преимущественно внешние, или провоцирующие появление симптомов. К внутренним факторам относят генетические (наличие генов, предрасполагающих к развитию атопии и бронхиальной гиперреактивности) и ожирение. К внешним – в первую очередь неинфекционные аллергены: ингаляционные (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые, продукты химического производства, частицы тел насекомых); пероральные (пищевые продукты, пищевые добавки); парентеральные (лекарственные средства, сыворотки, вакцины, яд перепончатокрылых насекомых). Провоцировать развитие БА могут также респираторные (особенно вирусные) и паразитарные инфекции, активное и пассивное курение, загрязнение воздуха, физическое усилие, особенности питания. Механизмы влияния внешних и внутренних факторов на развитие и проявления БА являются сложными и взаимозависимыми.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, главным патогенетическим механизмом которого является гиперреактивность бронхов, а основным клиническим проявлением – частично или полностью обратимая (спонтанно или вследствие лечения) бронхиальная обструкция, наступающая вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки

бронхов. Распространенность БА в мире варьирует в пределах от 1 до 18%. Если оценить распространенность БА в России при помощи общепринятых международных методик (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) и др.), этот показатель среди взрослого населения составит 5,6–7,3%, а среди детей – 5,6–12,1%. Однако, согласно официальной статистике, распространенность БА в Российской Федерации – менее 2%, что



Например, предрасположенность к БА может определяться как процессами взаимодействия генов между собой, так и воздействием на них внешних факторов. Появляются также данные о том, что на риск возникновения БА влияют особенности развития организма ребенка с генетической предрасположенностью к аллергии (в частности, сроки созревания системы иммунного ответа и время контакта с возбудителями инфекции в первые годы жизни ребенка).

В основе формирования аллергического воспаления бронхов при БА участвуют иммунные реакции I (преимущественно), III и IV типов (по классификации P. Gell и R. Coombs), а также неиммунные механизмы.

Выделяют особую – аспириновую – форму БА, патогенез которой обусловлен нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и повышением выработки лейкотриенов. Аспириновая астма часто сочетается с рецидивирующим полипозным риносинуситом и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

В дыхательных путях больных БА наряду с воспалительной реакцией отмечается формирование структурных изменений (предположительно, в результате восстановительных процессов в ответ на хроническое воспаление). Эти изменения, представляющие собой необратимую трансформацию, рассматриваются как процесс ремоделирования бронхов, который включает в себя гиперплазию бокаловидных клеток и бокаловидных желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры бронхиальных стенок, увеличение васкуляризации подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиальный фиброз [1–2].

Клиническая картина БА

Основным симптомом БА любой этиологии является приступ удушья, возникающий преимущественно

в ночные и утренние часы, с затрудненным выдохом, часто сопровождающийся дистанционными хрипами (свистящее дыхание). При атопической БА обычно четко прослеживается связь между приступом удушья и контактом с причинно-значимым аллергеном. Помимо удушья многие пациенты отмечают приступообразный сухой кашель (может быть основным и единственным симптомом и расценивается как эквивалент приступа удушья), одышку, отхождение вязкой мокроты при кашле на завершающей стадии удушья. При атопической форме БА характерно ее сочетание с другими аллергическими заболеваниями (аллергическим ринитом, конъюнктивитом, атопическим дерматитом).

По причине хронического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей большие БА чаще других подвержены респираторным инфекциям. В свою очередь, некоторые инфекционные агенты (особенно вирусы) способны изменять локальный иммунный ответ слизистой оболочки бронхов, приводить к нарушению барьерной функции дыхательных путей и облегчать сенсibilизацию (повышение чувствительности) к аэроаллергенам.

Принципы лечения БА

Алгоритм лечения БА предполагает проведение следующих мероприятий:

- ✓ профилактика;
- ✓ купирование и профилактика приступов и обострений БА (фармакотерапия);
- ✓ контроль БА (базисная терапия);
- ✓ патогенетическая терапия (аллергенспецифическая иммунотерапия в случае атопической БА);
- ✓ лечение осложнений БА;
- ✓ коррекция сопутствующей патологии;
- ✓ обучение пациентов.

Объем стартовой фармакотерапии зависит от степени тяжести БА, фазы течения заболевания (ремиссия/обострение) и/или выраженности обострения. В дальнейшем,

если не удастся достичь целевого уровня контроля заболевания, терапия корректируется. В основе лечения БА у лиц любого возраста лежит применение ингаляционных бронхолитических средств (для купирования приступа/обострения) и противовоспалительных профилактических средств (с целью контроля БА).

Ведущими мировыми экспертами по различным аспектам БА разработана программа GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме). Будучи основанным на новейших достижениях в области медицины, фармакологии и молекулярной биологии, документ определяет стратегию в отношении диагностики, лечения и профилактики БА [3]. На основе рекомендаций GINA 2010 г. разработаны национальные согласительные документы и руководства для врачей по наиболее оптимальному лечению БА в России [4, 5]. Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля клинических проявлений заболевания (табл. 1). Новый подход к оценке полноты контроля БА основан на нескольких наблюдениях:

- степень тяжести БА может изменяться в течение нескольких месяцев или лет [6];
- существующие классификации степеней тяжести БА обеспечивают неполное представление о бремени заболевания [7];
- ответ на лечение БА является гетерогенным и различается даже у пациентов, имеющих идентичную степень тяжести заболевания [6].

Лекарственные средства (ЛС), применяемые при БА, подразделяются на препараты, контролирующие течение заболевания (поддерживающая терапия), и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов заболевания). Ингаляционный путь введения ЛС является предпочтительным перед системным введением, поскольку быстрый и оптимальный способ доставки ЛС в бронхи обеспечивает максимальный терапевтический эффект при низких дозах ЛС,



Таблица 1. Уровни контроля бронхиальной астмы

Характеристики	Контролируемая БА (отсутствие всех перечисленных признаков заболевания)	Частично контролируемая БА (наличие любого признака заболевания в любую неделю)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (2 раза или менее в неделю)	Более 2 раз в неделю	Наличие 3 и более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	Нет	Есть (любой выраженности)	
Ночные симптомы/ пробуждения	Нет	Есть (любой выраженности)	
Показатели функции легких (ПСВ или ОФВ1; ФВД*)	Норма	Менее 80% от должного или от наилучшего* показателя для данного пациента	1 в течение любой недели
Обострения	Нет	1 или более в год	

* В случае наличия данных исследования.

ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ1 – объем форсированного выдоха в первую секунду; ФВД – функция внешнего дыхания.

что снижает риск развития побочных эффектов.

Препараты неотложной помощи принимают по потребности. Эти ЛС действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя его симптомы. К препаратам неотложной помощи относятся следующие ЛС:

- ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол) или длительного действия с быстрым началом действия (формотерол) или комбинированные ЛС, включающие холинолитики и бета-2-агонисты (фенотерол/ипратропия бромид), в лекарственных формах для доставки с помощью дозированного аэрозольного ингалятора или небулайзера;
- метилксантины короткого действия (аминофиллин);
- ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид) для введения через небулайзер;
- системные глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон).

При назначении терапии, направленной на купирование обострения БА, должна быть учтена исходная степень тяжести обострения и наличие осложнений БА. При легком обострении БА с резко

выраженными обструктивными изменениями в легких (снижение пиковой скорости выдоха менее чем на 20%) рекомендовано использование ингаляционных препаратов – агонистов бета-2-адренорецепторов короткого действия или комбинированных ЛС (бета-2-агониста и холинолитика), а также ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС). Для облегчения ингаляций и повышения эффективности ЛС предпочтительнее использовать небулайзер. При наличии среднетяжелого и тяжелого обострения БА показано дополнительное применение системных ЛС. В этих случаях предпочтительнее использовать инфузионные формы препаратов, так как при их применении быстрее достигается эффект и исключается непосредственное негативное воздействие лекарства на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, инфузионные формы системных ЛС позволяют корректировать дозу препарата в соответствии с объективным состоянием пациента. Доза и длительность инфузионного введения ЛС (системные ГКС, аминофиллин) зависят от скорости объективной стабилизации состояния пациента. Па-

циентов с тяжелым обострением БА следует лечить в стационаре в палате интенсивной терапии, где возможно обеспечить объективную оценку бронхиальной обструкции, сатурации кислородом и функции сердца. При отсутствии выраженной бронхиальной обструкции с уменьшением дозы и частоты введения инфузионных ЛС должно проводиться их замещение ингаляционными и/или таблетированными препаратами.

Поддерживающая терапия БА

Препараты, контролирующие течение БА, предназначены для ежедневного приема в течение длительного времени. Контроль над клиническими проявлениями БА достигается благодаря противовоспалительному действию препаратов этой группы, к которым относятся следующие ЛС:

- ингаляционные ГКС (будесонид, флутиказона пропионат, циклосонид, мометазона фуруат, беклометазона дипропионат);
- антилейкотриеновые препараты (АЛТР) (монтелукаст и зафирлукаст);
- ингаляционные бета-2-агонисты длительного действия (ДДБА) в комбинации с ингаляционными ГКС (будесонид/формотерол, флутиказона пропионат/салметерол, беклометазона дипропионат/формотерол);
- теofilлин замедленного высвобождения;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия) (в настоящее время применяются все реже в связи с недостаточной эффективностью и неудобством применения);
- системные ГКС (метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон);
- моноклональные антитела к иммуноглобулинам класса E (IgE) (омализумаб).

В соответствии с рекомендациями GINA 2010 г. предусматривается ступенчатый подход к выбору объема фармакологического лечения БА (табл. 2).

На всех ступенях терапии БА помимо ежедневного приема препа-



Таблица 2. Ступенчатый подход к долговременному контролю бронхиальной астмы (GINA, 2010)

Контроль	Ступень 1 (интермиттирующее течение)	Ступень 2 (среднетяжелое течение: симптомы от 1 р/нед до 1 р/день)	Ступень 3 (среднетяжелое течение: ежедневные симптомы)	Ступень 4 (тяжелое течение)	Ступень 5 (регулярный прием пероральных ГКС)
Обучение пациентов, контроль факторов окружающей среды					
Ингаляционный бета-2-агонист быстрого действия по потребности					
Контролирующие препараты выбора	–	Ингаляционные ГКС низкие дозы	Ингаляционные ГКС низкие дозы + ДДБА	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы + ДДБА	Предыдущая терапия + пероральный прием ГКС (минимальная доза)
	–	АЛТР	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы + ДДБА + АЛТР	Предыдущая терапия + пероральный прием ГКС (минимальная доза) + моноклональные анти-IgE-антитела
	–		Ингаляционные ГКС низкие дозы + АЛТР	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы + ДДБА + ПТ	
	–		Ингаляционные ГКС низкие дозы + ПТ		

ГКС – глюкокортикостероиды; АЛТР – антилейкотриеновый препарат; ДДБА – ингаляционные бета-2-агонисты длительного действия; ПТ – пролонгированный теофиллин.

рата базисной терапии возможно применение ингаляционных бета-2-агонистов быстрого действия по потребности, однако следует помнить, что применение этих препаратов чаще 2 раз в неделю свидетельствует о неполном контроле заболевания и требует пересмотра базисной терапии.

Ингаляционные ГКС

Основной группой фармакологических средств базисной терапии БА являются ингаляционные ГКС. Среди всех существующих препаратов для поддерживающей терапии они демонстрируют наибольшую эффективность. В основе противоаллергического и противовоспалительного действия ингаляционных ГКС лежат молекулярные механизмы двухэтапной модели действия этих препаратов (геномный и внегеномный эффекты) [8–9]. Терапевтический эффект ингаляционных ГКС связан с их способностью ингибировать образование в клетках провоспалительных веществ (цитокинов, оксида азота, фосфолипазы А2, молекул адгезии лейкоцитов и др.) и активировать образование бел-

ков, оказывающих противовоспалительное действие (липокортин-1, нейтральной эндопептидазы и др.). Местное воздействие ингаляционных ГКС проявляется повышением количества бета-2-адренергических рецепторов на клетках гладкой мускулатуры бронхов; снижением сосудистой проницаемости, уменьшением отека и секреции слизи в бронхах, снижением числа тучных клеток в слизистой бронхов и усилением апоптоза эозинофилов; уменьшением выброса воспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, макрофагами и эпителиальными клетками; уменьшением гипертрофии субэпителиальной мембраны и подавлением тканевой специфической и неспецифической гиперреактивности. Ингаляционные ГКС угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что замедляет темпы развития склеротического процесса в стенках бронхов [8–9]. В отличие от системных, ингаляционные ГКС обладают высокой селективностью, выраженной противовоспалительной и минимальной минералокортикоидной

активностью. При ингаляционном пути введения препарата в легких откладывается приблизительно 10–30% номинальной дозы [10]. Это количество зависит от свойств молекулы ингаляционного ГКС, от системы доставки препарата в дыхательные пути (тип ингалятора) и от техники ингаляции. Большая часть дозы ингаляционного ГКС проглатывается, абсорбируется из ЖКТ и быстро метаболизируется в печени, что обеспечивает высокий терапевтический индекс ингаляционных ГКС [11].

Ингаляционные ГКС отличаются по активности и биодоступности, чем обусловлена некоторая вариабельность клинической эффективности и выраженности побочных эффектов отдельных представителей этой группы.

Современные ингаляционные ГКС обладают высокой липофильностью, способствующей лучшему преодолению мембраны клетки; высокой степенью сродства к глюкокортикоидным рецепторам (ГКР), что обеспечивает оптимальную местную противовоспалительную активность; малой системной биодоступностью



Таблица 3. Фармакокинетические свойства ингаляционных глюкокортикостероидов

Препарат	Оральная биодоступность, %	Легочная биодоступность, %	Легочная депозиция, %	Аффинность к ГКР	Связь с белками плазмы, %	Клиренс, л/ч	Период полувыведения, ч
МФ	< 1	11 (ПИ)	14	2244	98–99	53,5	4,5
Ц	< 1	–	52	12	> 99	152	0,36
дез-Ц	< 1	52 (ДАИ ГФА)	–	1212	> 99	228	3,5
БДП	15–20	55–60 (ДАИ ГФА)	60	53	87	150	0,1–0,2
Б17-МП	26	36	–	1345	98,4	120	2,7
БУД	11	32 (ПИ)	15–18	935	88	84	2,8
ФП	< 1	17 (ПИ) 29 (ДАИ ГФА)	12–13	1800	90	66–90	14,4

ГКР – глюкокортикоидные рецепторы; МФ – мометазона фуоат; Ц – циклесонид; дез-Ц – дезциклесонид; БДП – беклометазона дипропионат; Б17-МП – беклометазона 17-монопропионат; БУД – будесонид; ФП – флутиказона пропионат; ДАИ ГФА – дозированный аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана; ПИ – порошок ингалятор.

и низкой вероятностью развития системных побочных эффектов. Эффективность некоторых препаратов зависит от типа используемого ингалятора. С увеличением дозы ингаляционного ГКС противовоспалительный эффект возрастает, однако начиная с определенной дозы кривая «доза – эффект» приобретает вид плато, и отмечается развитие побочных явлений, характерных для системных ГКС.

На территории Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению следующие ингаляционные ГКС: будесонид (суспензия для небулайзера разрешена к применению с 6-месячного возраста, в виде порошкового ингалятора – с 6 лет), флутиказона пропионат (разрешен к применению с возраста 1 год), циклесонид (может применяться с 6-летнего возраста), беклометазона дипропионат (разрешен к применению с 6-летнего возраста) и мометазона фуоат (разрешен к применению у детей с 12 лет и взрослых). Все препараты обладают доказанной эффективностью, однако различия в химической структуре отражаются на фармакодинамических и фармакокинетических свойствах ингаляционных ГКС и, следовательно, на степени эффективности и безопасности препарата.

Эффективность ингаляционного ГКС зависит, в первую очередь, от его местной активности, кото-

рая определяется аффинностью (сродством к ГКР), селективностью и продолжительностью персистирования в тканях [11]. Все известные современные ингаляционные ГКС обладают высокой местной глюкокортикоидной активностью, которую определяют по сродству ингаляционного ГКС к ГКР (обычно в сравнении с дексаметазоном, активность которого принимают за 100), и модифицированными фармакокинетическими свойствами (табл. 3). Наибольшей аффинностью к ГКР обладают мометазона фуоат (2244), флутиказона пропионат (1800) и будесонид (935) [12]. Циклесонид (аффинность в неактивированном состоянии составляет 12) и беклометазона дипропионат (аффинность в неактивированном состоянии – 53) не обладают исходной фармакологической активностью, и только после приема, попадая в органы-мишени и подвергаясь действию эстераз, они превращаются в свои активные метаболиты дезциклесонид и беклометазона 17-монопропионат и становятся фармакологически активными. Сродство к ГКР у активных метаболитов выше и составляет 1212 и 1345 соответственно.

Степень липофильности и активности связывания с дыхательным эпителием, а также длительность ассоциации с ГКР обуславливают длительность действия препарата. Благодаря липофильности увели-

чивается концентрация ингаляционного ГКС в дыхательных путях, замедляется высвобождение препарата из тканей, увеличивается сродство к ГКР и удлиняется время связывания с этими рецепторами. Следует, однако, отметить, что оптимальная величина липофильности ингаляционных ГКС до сих пор не определена [11]. В наибольшей степени липофильность проявляется у мометазона фуоата, флутиказона пропионата и циклесонида. Для будесонида и циклесонида характерно участие в реакции этерификации, происходящей внутриклеточно в тканях легких с образованием обратимых конъюгатов будесонида и дезциклесонида с жирными кислотами. Липофильность конъюгатов во много десятков раз превышает таковую интактных будесонида и дезциклесонида, что обуславливает длительность пребывания последних в тканях дыхательных путей. Безопасность ингаляционных ГКС и вероятность развития системных побочных эффектов при их применении определяются системной биодоступностью препаратов (абсорбция со слизистой ЖКТ и легочная абсорбция), уровнем свободной фракции препарата в плазме крови (связывание с белками плазмы крови) и уровнем инактивации ГКС при первичном прохождении через печень (наличие/отсутствие активных метаболитов) [11–13].



Ингаляционные ГКС быстро всасываются в ЖКТ и дыхательных путях. На абсорбцию ГКС из легких могут оказывать влияние размеры ингалируемых частиц, так как частицы размером менее 1 мкм откладываются в альвеолах и всасываются в легочный кровоток. При использовании дозированных аэрозольных ингаляторов или сухой пудры (порошков) ГКС через Дискхалер, Турбухалер и другие устройства только 10–20% ингалированной дозы откладывается в дыхательных путях (респираторная фракция), при этом до 90% дозы откладывается в ротоглоточной области и проглатывается [10]. Для более современных ингаляционных устройств (Твистхейлер) респираторная фракция составляет 30–40% дозы препарата [11]. Проглоченная часть ингаляционного ГКС, абсорбируясь из ЖКТ, попадает в печеночный кровоток, где большая часть (до 80% и более) препарата инактивируется. В системный кровоток ингаляционные ГКС поступают преимущественно в виде неактивных метаболитов, поэтому системная оральная биодоступность для большинства ингаляционных ГКС (мометазона фууроата, циклесонида, флутиказона пропионата) очень низка – практически равна нулю [12–14]. Ингаляционные ГКС характеризуются довольно высоким связыванием с белками плазмы крови (табл. 3); у мометазона фууроата и циклесонида оно составляет 98–99%, что несколько выше по сравнению с флутиказона пропионатом, будесонидом и беклометазона дипропионатом (90, 88 и 87% соответственно). Ингаляционные ГКС отличаются быстрым клиренсом, его величина примерно равна величине печеночного кровотока. Это свойство препаратов данной группы является одной из причин минимального проявления системных нежелательных эффектов при их применении. Кроме того, быстрый клиренс обеспечивает ингаляционным ГКС высокий терапевтический индекс [12–14].

Эффективность терапии ингаляционными стероидами зависит не только от свойств молекулы ингаляционного ГКС, но и (даже в большей степени) от типа используемого ингаляционного устройства. По данным некоторых авторов, эффективность ингаляционной терапии лишь на 10% определяется самим лекарственным препаратом, а на 90% – правильной техникой ингаляции [15]. Учитывая, что процессы воспаления и ремоделирования происходят во всех отделах дыхательных путей, включая дистальные отделы и периферические бронхиолы [16], актуальным представляется вопрос об оптимальном способе доставки лекарственного препарата в легкие вне зависимости от состояния бронхиальной проходимости и соблюдения техники ингаляции. Предпочтительный размер частиц ингаляционного препарата, обеспечивающий равномерное распределение его в крупных и дистальных бронхах, составляет для взрослых 1–5 мкм, а для детей – 1,1–3 мкм [7, 17–19]. С целью уменьшения количества ошибок, связанных с техникой ингаляции, влекущих за собой снижение эффективности лечения и повышение частоты и выраженности побочных эффектов, ведется постоянное усовершенствование способов доставки ЛС. Дозированные аэрозольные ингаляторы можно использовать вместе со спейсером. Спейсер представляет собой вспомогательное устройство для ингаляций – камеру, которая служит промежуточным резервуаром для аэрозоля. Лекарство из баллончика ингалятора поступает в спейсер, а затем вдыхается пациентом. Использование небулайзера позволяет эффективно купировать обострение БА в амбулаторных условиях, снижая/отменяя необходимость в инфузионной терапии. Для препаратов базисной терапии были созданы такие системы доставки препаратов, как Аэролайзер, Турбухалер, Аутохалер, дисковый порошковый ингалятор и др. Согласно Межправитель-

ственному соглашению по охране озонового слоя Земли (Монреаль, 1987), все производители ингаляционных лекарственных препаратов перешли на бесфреоновые формы дозированных аэрозольных ингаляторов. Новый пропеллент норфлуран (гидрофторалкан, ГФА 134a) значительно повлиял на размер частиц некоторых ингаляционных ГКС, в частности беклометазона дипропионата и циклесонида. Сегодня существенная доля частиц этих препаратов имеет размер от 1,1 до 2,1 мкм (экстремелкодисперсные частицы) [20–22].

Согласно заключению экспертов GINA 2010 г., среди доступных на сегодняшний день препаратов для контроля БА одними из наиболее эффективных являются ингаляционные ГКС, соответственно, монотерапия ингаляционными ГКС может помочь контролировать персистирующую астму у значительной части пациентов. В случаях, когда не удается добиться контроля БА низкими и средними дозами ингаляционных ГКС, рекомендуется добавлять к терапии стероидами ДДБА, а при наличии факторов риска, связанных с ДДБА, а также при определенных фенотипах БА (сочетание астмы с аллергическим ринитом, аспириновая астма и др.) рекомендуется к ингаляционным ГКС добавлять АЛТР. Синергичность действия ингаляционных ГКС и ДДБА обусловлена их комплементарным взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. Ингаляционные ГКС обеспечивают высокую плотность бета-рецепторов на мембране клеток-мишеней и повышают их активность. ДДБА активируют ГКР, при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ингаляционного ГКС. ДДБА обеспечивают повышение ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности и, в свою очередь, к повышению синтеза бета-рецеп-



торов. Использование фиксированной комбинации в одном ингаляторе позволяет, с одной стороны, почувствовать быстрое облегчение (благодаря действию ДДБА), что усиливает комплаенс пациента, с другой стороны, улучшить контроль заболевания (благодаря тому, что больной получает поддерживающую дозу ингаляционного ГКС). Из-за возможного развития побочных эффектов (стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц и гипокалиемия) ДДБА не могут быть заменой ингаляционным или системным ГКС, не используются в качестве монотерапии и должны назначаться только в комбинации с адекватными, то есть назначенными врачом, дозами ингаляционных ГКС.

Антилейкотриеновые препараты

В патогенезе аллергического воспаления участвуют десятки различных медиаторов, которые могут обладать сходными биологическими эффектами. При аллергическом воспалении главным ферментом метаболизма арахидоновой кислоты в тучных клетках, эозинофилах, макрофагах, Т-лимфоцитах и нейтрофилах дыхательных путей является 5-липоксигеназа, под действием которой синтезируются цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Эффекты цистеиниловых лейкотриенов опосредуются соответствующими рецепторами. На сегодняшний день выделяют 3 типа таких рецепторов. АЛТР (монтелукаст) являются антагонистами рецепторов 1-го типа (CysLT1). CysLT1-рецепторы представлены на клетках слизистой носовой полости, трахеи, бронхов и др. Цистеиниловые лейкотриены, взаимодействуя с CysLT1-рецепторами, индуцируют продукцию слизи, развитие отека, хемотаксис эозинофилов и спазм гладкой мускулатуры стенок бронхов. Показано, что синтез лейкотриенов активируется при контакте организма с аллергеном, а также как неспецифический механизм при контакте с поллютантами, после охлаждения дыхательных путей или физи-

ческих упражнений [23]. Помимо вазоактивных свойств, лейкотриены способствуют созреванию воспалительных клеток, а также их накоплению в тканях [24].

АЛТР блокируют эффекты цистеиниловых лейкотриенов, обладают противовоспалительной активностью, слабым и вариабельным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов БА, включая кашель, улучшают функцию легких. АЛТР могут использоваться при любой степени тяжести БА либо в качестве монотерапии, как альтернатива низким дозам ингаляционных ГКС, либо в качестве дополнения к ингаляционным ГКС или комбинированным препаратам, повышая эффективность терапии. Назначение АЛТР у больных с сочетанием аллергического ринита и БА позволяет одновременно контролировать аллергическое воспаление как в носовой полости, так и в бронхах. Особым показанием к назначению АЛТР являются случаи аспириновой астмы и профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

БА является хроническим воспалительным заболеванием, в большинстве случаев требующим регулярного приема ЛС. Как говорилось выше, основным способом доставки ЛС при БА считается ингаляционный путь введения. Однако такой метод требует тщательного, иногда многократного, обучения пациентов, а неправильная техника ингаляции существенно снижает эффективность лечения. Существуют современные специальные устройства для ингаляции, однако они не всегда применимы у отдельных категорий пациентов, в частности, у детей младшей возрастной группы, подростков, пожилых или неврологических больных, а также у пациентов без должной мотивации. По данным некоторых исследователей [25], количество больных с низким комплаенсом среди пациентов с легким персистирующим течением БА существенно больше, чем в группе пациентов с тяжелым течением заболевания.

Основными нарушениями, допускаемыми больными, являются нерегулярность использования ингалятора и неправильная техника ингаляции. Эти проблемы можно решить с помощью использования пероральных форм противовоспалительных противоастматических ЛС, предназначенных для приема один раз в сутки. Специально выполненные исследования показали, что энтеральный путь введения ЛС по сравнению с ингаляционным повышает правильность выполнения пациентами врачебных назначений до 80% [26]. По этой причине АЛТР являются ценной альтернативой ингаляционному средству у больных с низкой дисциплиной и плохой техникой ингаляции. В педиатрической практике клиническая эффективность монтелукаста была показана при всех степенях тяжести БА. В частности, в серии работ монтелукаст применялся либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с ингаляционными ГКС [25–28]. Появление нового ингаляционного ГКС с возможностью применения один раз в сутки (мометазона фураат) позволило предложить удобную схему «двойной» терапии – комбинацией «мометазон + монтелукаст» с кратностью приема один раз в сутки вечером.

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что на фоне применения монтелукаста отмечено достоверное снижение числа обострений, уменьшение потребности в препаратах симптоматической терапии, а в случае комбинированной терапии – снижение дозы ингаляционного ГКС. Применение монтелукаста приводит к снижению гиперреактивности дыхательных путей, обусловленной как специфическими, так и неспецифическими (холодный воздух, физическая нагрузка) раздражителями [29]. В клинических исследованиях было показано снижение частоты обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, среди детей 2–5 лет, получавших монтелукаст в течение 12 месяцев, при хорошем профиле безопасности терапии [30].

Асманекс® Твистхейлер® (мометазона фураат порошковый ингалятор)

Новый поворот в лечении астмы



ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР® (мометазона фураат)

Показания: Бронхиальная астма (БА) любой степени тяжести; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) от умеренной степени тяжести до очень тяжелой.

Способ применения и дозы: В виде ингаляций. Рекомендуемые дозы зависят от тяжести заболевания и составляют при БА от 200 мкг до 800 мкг в сутки, при ХОБЛ 800 мкг/сут. Большинство пациентов могут принимать всю дозу один раз в сутки вечером. Для некоторых пациентов более эффективно применение препарата по 400 мкг 2 раза в сутки.

Противопоказания: Детский возраст (до 12 лет), установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применять с осторожностью: Активный или латентный туберкулез легких, грибковые, акриальные или системные вирусные инфекции, герпетическое поражение глаз (Herpes simplex), беременность, период лактации.

Особые указания: Асманекс® Твистхейлер® не предназначен для быстрого купирования бронхоспазма. Пациента следует предупредить, что для этой цели следует использовать ингаляционные бронхолитики быстрого действия. Пациента следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу в случае, если на фоне терапии Асманексом® приступы бронхоспазма не удается купировать применением бронхолитиков. В этих случаях может потребоваться повышение дозы Асманекса® (вплоть до максимальной рекомендуемой суточной) или/и назначение системных ГКС. Следует объяснить пациенту необходимость постоянного применения Асманекса® (даже при отсутствии симптомов заболевания) и недопустимость резкого прекращения ингаляций. При переходе с системных ГКС на ингаляции Асманекса® требуется особая предосторожность из-за возможного риска развития надпочечниковой недостаточности. После отмены системных ГКС для восстановления функции ГПНС требуется несколько месяцев. Во время стрессовых ситуаций (травмы, хирургические вмешательства, инфекционные заболевания или тяжелой приступ БА) пациентам, ранее получавшим системные ГКС, требуется дополнительное назначение короткого курса системных ГКС, которые затем, по мере стихания симптомов, постепенно отменяют. Таким пациентам следует рекомендовать носить при себе небольшое количество ГКС для приема внутрь вместе с предостерегающей карточкой. На ней следует обозначить необходимость применения при стрессовых ситуациях системных ГКС и их рекомендуемые дозы. У этой категории пациентов необходимо регулярно контролировать функцию надпочечников (в частности, утреннее содержание кортизола в плазме крови).

При переходе с системных ГКС на Асманекс® возможно проявление сопутствующих аллергических заболеваний, симптомы которых ранее подавлялись системной ГКС терапией. В этот период у некоторых пациентов возможно появление признаков отмены системных ГКС, включая боль в мышцах и/или суставах, депрессию, чувство усталости, несмотря на то, что показатели функции легких при этом стабильны или даже улучшаются. Таких пациентов следует убеждать в необходимости продолжения терапии Асманексом®, но при этом тщательно контролировать их состояние в связи с возможным развитием недостаточности коры надпочечников. Если возникают признаки недостаточности надпочечников, следует временно увеличить дозу системных ГКС, и в дальнейшем их отмену проводить более плавно. Пациентам, получающим ГКС или другие иммунодепрессанты, следует посоветовать избегать контактов с больными некоторыми инфекциями (ветряная оспа, корь) обязательно проконсультироваться с врачом в случае, если такой контакт произошел (особенно важно при применении у подростков (старше 12 лет)).

Для поддержания низкого потенциала подавления ГПНС не следует превышать рекомендованные дозы, и у каждого пациента дозу Асманекса® следует титровать, добиваясь минимальной эффективной. При назначении Асманекса® врачу следует учитывать, что воздействие препарата на продукцию кортизола может варьировать у разных пациентов. Данных о том, что применение Асманекса® в дозах, превышающих рекомендуемые, приводит к усилению его терапевтического эффекта, не имеется. Возникновение кандидоза может потребовать проведения соответствующей противогрибковой терапии или прекращения применения Асманекса®.

Побочное действие: Наиболее часто: кандидоз полости рта, фарингит, дисфония, головная боль. Редко: сухость во рту и в горле, диспепсия, прибавка массы тела, сердцебиение. При применении ингаляционных ГКС для лечения астмы возможно развитие бронхоспазма и увеличение количества хрипов в легких сразу после ингаляции; могут возникать также системные побочные эффекты (особенно при применении в высоких дозах и в течение продолжительного времени). Эти эффекты включают в себя угнетение функции коры надпочечников, задержку роста у детей и подростков, деминерализацию костной ткани, глаукому, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены

RESP-1044455-0004 08.2012



Теofilлин

Еще одним средством, применяемым в поддерживающей терапии БА, является бронхолитик теofilлин. Препарат выпускается в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые можно принимать один или два раза в сутки в качестве монотерапии или комбинации с ГКС. Побочные эффекты теofilлина, особенно в высоких дозах, могут быть значительными (нарушения со стороны ЖКТ, жидкий стул, нарушения ритма сердца, судороги), что ограничивает применение этого препарата.

Кромоны

Препараты кромоглицеиновой кислоты характеризуются слабым противовоспалительным действием, по своей эффективности в терапии БА они существенно уступают ингаляционным ГКС и АЛТР. Для достижения лечебного эффекта необходимо регулярное продолжительное использование кромонов с не очень удобной для пациентов кратностью приема – 3–4 раза в сутки. Препараты кромоглицеиновой кислоты являются безопасными и практически полностью лишены побочных эффектов, благодаря чему они в некоторых случаях могут применяться в педиатрической практике для лечения больных с легкой персистирующей БА.

Системные ГКС

При тяжелой неконтролируемой БА может потребоваться длительная терапия пероральными ГКС, однако продолжительность их использования ограничивается риском развития серьезных нежелательных эффектов. При длительной терапии предпочтительно назначение пероральных препаратов, так как по сравнению с парентеральными (внутримышечными или внутривенными) они обладают менее выраженным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения, меньшим воздействием на поперечно-полоса-

тые мышцы, а также большей гибкостью дозировок, что позволяет титровать дозу до минимальной, но достаточной для поддержания контроля БА.

Моноклональные антитела

Противовоспалительный эффект моноклональных антител к IgE (омализумаб) основан на ключевой роли IgE в аллергическом воспалении и выражается в снижении уровня циркулирующего свободного IgE и подавлении экспрессии Fc-эпсилон-рецептора 1-го типа (Fc-эпсилон-R1) на поверхности базофилов и дендритных клеток. Анти-IgE-антитела избирательно распознают и конкурентно связывают IgE, образуя небольшие (менее 1000 кДа) комплексы, не способные связывать комплемент, которые элиминируются с помощью ретикуло-эндотелиальной системы, не вызывая побочных эффектов. Таким образом, снижая уровень циркулирующего свободного IgE, омализумаб препятствует связыванию IgE с рецепторами: высокоаффинным Fc-эпсилон-R1 и низкоаффинным Fc-эпсилон-рецептором 2-го типа, предотвращая высвобождение медиаторов из клеток-мишеней аллергии (тучных клеток, базофилов) при стимуляции их специфическим аллергеном [31]. Омализумаб применяется у взрослых и детей от 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА, не контролируемой или плохо контролируемой с помощью ингаляционных ГКС.

ЛС других групп в терапии БА

Помимо противоастматических средств пациентам с БА могут быть назначены ЛС других групп. Применение антигистаминных препаратов (H₁-блокаторов) для лечения БА не показано, однако может возникнуть необходимость их назначения при наличии сопутствующей аллергопатологии. Использование антигистаминных препаратов первого поколения в острый период заболевания нежелательно, так как они затрудня-

ют дренаж бронхиального секрета. Предпочтительным является применение антигистаминных препаратов последнего поколения (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин). При наличии инфекционных осложнений (пневмонии, бронхита, гайморита и др.) возможно назначение антибактериальных ЛС как в сочетании с противогрибковой терапией, так и без нее в соответствии с протоколом ведения данного осложнения.

Вместо заключения

Для достижения контроля БА необходимо не только назначение правильно подобранной терапии, но и установление доверительных отношений между врачом и пациентом, адекватное обучение пациентов, постоянное мониторингирование их состояния. Пациентам следует указать на необходимость ежедневного самоконтроля с помощью пикфлоуметров – портативных приборов для измерения пиковой скорости выдоха. По результатам пикфлоуметрии можно оценить степень бронхиальной обструкции и уровень контроля БА, а также на ранних этапах выявить развитие обострения заболевания.

Каждые 3–6 месяцев врач осуществляет пересмотр персональной программы лечения больного, при необходимости интенсивность терапии корректируют в зависимости от изменения тяжести состояния. При этом следует помнить не только о необходимости усиления терапии, но и о возможности «понижения ступени» терапии (стратегия «step-down»), то есть обеспечивать оптимальный контроль БА минимальным количеством и дозами препаратов. Такой комплексный индивидуальный подход крайне важен в терапии этого хронического заболевания, поскольку позволяет получить наилучший эффект от лечения с применением наименьшего количества ЛС, что, в свою очередь, снижает риск развития побочных эффектов фармакотерапии. ●



Российская неделя здравоохранения



Реклама



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

3-7 декабря 2012

Центральный выставочный комплекс
«Экспоцентр», Москва, Россия

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы



Атопический дерматит: современный взгляд на проблему

К.м.н. Т.М. ФИЛИМОНОВА, к.м.н. О.Г. ЕЛИСЮТИНА, О.В. ШТЫРБУЛ,
Д.Д. НИЯЗОВ, д.м.н., проф. Е.С. ФЕДЕНКО

Этиология, особенности патогенеза и иммунопатогенеза атопического дерматита (АтД), одного из наиболее часто встречающихся дерматозов, определяют современные принципы диагностики, профилактики и лечения этого заболевания. Сформулированы принципы современной комплексной терапии АтД, включающей профилактику сенсибилизации пациентов с АтД, купирование обострения заболевания, базисную терапию, коррекцию сопутствующих заболеваний и иммунологических нарушений, сопровождающих АтД. «Золотым стандартом» лечения больных АтД считается наружная терапия топическими глюкокортикостероидами (ТГКС). На примере мометазона фууроата показано, что ТГКС последнего поколения с внегеномным механизмом действия характеризуются не только высокой противовоспалительной активностью, но и, в отличие от предшественников, высоким профилем безопасности.

В развитых странах мира аллергические заболевания представляют собой значимую социальную и экономическую проблему по причине их широкой распространенности – ими страдают 15–35% населения [1]. Неуклонный рост заболеваемости аллергией обусловлен многими факторами: экологическим неблагополучием, социальными и семейными стрессами, неблагоприятными условиями жизни, неправильным питанием, распространением вредных привычек.

Эпидемиология АтД

По данным многочисленных отечественных и зарубежных источников, одно из ведущих мест в структуре аллергопатологии занимает атопический дерматит (АтД) – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям. АтД развивается при гиперчувствительности как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. Заболева-

ние характеризуется хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления, кожным зудом [2].

АтД – один из самых часто встречающихся дерматозов, в последние годы отмечается тенденция к увеличению удельного веса АтД в структуре аллергических заболеваний до 50–60%, причем эта цифра неуклонно растет [3, 4]. По данным разных авторов, распространенность АтД среди детей в развитых странах составляет 15–30%, среди взрослого населения – 2–10% [5]. В России распространенность АтД у взрослых достигает 5,9%.

По данным статистики, в 45% всех случаев АтД дебют заболевания отмечается в течение первых 6 месяцев жизни (так называемое раннее начало АтД), в 60% – в течение первого года жизни, в 85% – в возрасте от 1 года до 5 лет [6]. Кроме того, АтД может начинаться во взрослом возрасте (позднее начало АтД) [7].

Этиология и патогенез АтД

АтД относят к мультифакториальным патологиям, его развитие обусловлено сочетанием воздействия внешней среды и генетических предпосылок. В настоящее время большинство исследователей считают, что наследование АтД осуществляется по полигенному типу,



при котором по наследству передается не само заболевание, а совокупность генетических факторов, способствующих формированию аллергической патологии. Так, наличие атопии, особенно АтД, у родителей значительно повышает риск развития и более тяжелого течения АтД у детей. В генетических исследованиях было показано, что при наличии аллергического заболевания у обоих родителей для ребенка риск заболеть аллергией составляет 60–80%, у одного из родителей – 40–50%. Если оба родителя здоровы, то вероятность развития аллергических заболеваний у ребенка равна 10–20% [8]. В последнее время в зарубежной и отечественной литературе появились данные о генах, которые ответственны за развитие аллергии. В настоящее время известно более 20 генов, ассоциируемых с атопической предрасположенностью. Обнаружено, что в 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 11-й и 14-й хромосомах находятся гены, связанные с тем или иным признаком атопии. Установлено, что гены, ответственные за развитие атопии и бронхиальной гиперчувствительности, локализованы в 5-й, 6-й, 11-й и 14-й хромосомах. Одной из основных хромосом, связанных с развитием атопии, является хромосома 5q31–33, поскольку на ней локализованы гены, кодирующие продукцию интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. В результате молекулярно-генетических исследований в хромосоме 11 (11q13) и 5 (5q31.1) выявлены гены, имеющие отношение к аномальной гиперпродукции иммуноглобулинов класса Е (IgE) и образованию высокочувствительных рецепторов к этим антигенам [9, 10]. В 2006 г. группа исследователей под руководством I. McLean открыла ген филаггрина (filaggrin – filament-aggregating protein, FLG). FLG – белок, вырабатываемый кератиноцитами, – играет ключевую роль в реализации функции эпидермального барьера, предупреждающего трансдермальные потери

влаги и проникновение аллергенов и микробов в организм [11–13]. По данным некоторых исследований, проведенных в Европе в последние годы, оказалось, что мутации гена филаггрина, расположенного в хромосоме 1q21, являются фактором, предрасполагающим к тяжелому течению АтД [14].

Недавно показана положительная ассоциация АтД с человеческими лейкоцитарными антигенами (human leucocyte antigens, HLA): HLA-A24, HLA-B5, HLA-B9, HLA-B12 и HLA-B27 [15].

Воздействие экзогенных факторов риска провоцирует дебют и последующие обострения АтД у лиц с наследственной предрасположенностью и обуславливает хроническое течение болезни. Проявлению заболевания способствуют погрешности в диете матери во время беременности и периода грудного вскармливания, а также искусственное вскармливание. В раннем детском возрасте важную роль играют избыток продуктов-гистаминолибераторов, пищевая аллергия, паразитарные инвазии. В подростковом возрасте среди провоцирующих факторов все большее место занимают аэроаллергены, в первую очередь бытовые, а также очаги хронической инфекции, сопутствующие заболевания, психоэмоциональные нагрузки, неправильное питание [16].

В последние годы исследователи уделяют особое внимание роли микробной и грибковой флоры кожи в патогенезе АтД. Наиболее часто микрофлора кожи таких пациентов содержит условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие и поддерживающие аллергическое воспаление при АтД. Так, *Staphylococcus aureus* в высокой плотности колонизации выявлен у 93% больных АтД на пораженной коже, у 76% пациентов – на коже, свободной от высыпаний, а у 79% пациентов – на слизистой оболочке верхних дыхательных путей [17]. Многими исследователями отмечена высокая частота присутствия на коже и слизистых оболочках больных АтД грибов рода *Malassezia* и *Candida*. Участие

грибковой и бактериальной флоры в патогенезе АтД подтверждается наличием аллергенспецифических IgE к этим агентам и развитием сенсibilизации. Установлено, что продукты жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов (экзотоксины) имеют высокое сродство к рецептору CD23 В-лимфоцитов; присоединившись к CD23, они способны стимулировать синтез IgE, вызывая гиперсенсibilизацию и развитие аллергического воспаления кожи [18].

Иммунопатогенез АтД

В основе иммунологических нарушений при АтД лежит дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов, повышенные дегрануляции тучных клеток и антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса [19]. Иммуный ответ при АтД принято делить на 2 фазы: раннюю и позднюю [20]. Ранняя фаза иммунного ответа характеризует острое воспаление, поздняя – хроническое. У одного и того же больного одновременно могут присутствовать очаги как острого, так и хронического воспаления, имеющие определенные клинические различия.

Особенности клинической картины АтД

Клинические проявления АтД чрезвычайно многообразны и зависят, главным образом, от возраста, в котором проявляется заболевание. Начавшись в раннем детском возрасте, АтД, протекая с ремиссиями различной продолжительности, может продлиться до полового созревания, а в отдельных случаях заболевание не проходит и до конца жизни [2]. По клиническому течению выделяют три возрастных периода АтД: младенческий – у больных в возрасте от 0 до 2 лет, детский – от 2 до 13 лет и подростково-взрослый – начиная с 13 лет и старше. Каждый период характеризуется своими возрастными особенностями локализации и морфологией кожных элементов, что отличает АтД от других дерматозов.

Для младенческого периода АтД характерны острые воспалитель-



ные изменения на коже со склонностью к экссудации, которые, как правило, локализируются на лице (в области лба, щек). Часто процесс распространяется на шею, волосистую часть головы, наружную поверхность голеней и ягодицы. Кожный процесс представлен гиперемией, отеком, мокнутием, корочками. На втором году жизни у ребенка с АтД появляются участки инфильтрации, шелушения, папулезные элементы и начальные признаки лихенизации областей поражения.

Во втором возрастном периоде – детском – острые воспалительные явления и экссудация становятся менее выраженными, процесс приобретает характер хронического воспаления, одновременно присутствуют очаги острого воспаления. Высыпания локализуются, как правило, в локтевых и подколенных складках, на задней поверхности шеи, сгибательных поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов, в заушных областях и представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, трещинами, лихенизацией. На местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипопигментации. У некоторых детей в этом периоде формируется дополнительная складка нижнего века (симптом Денье – Моргана). Для третьего возрастного периода характерно изменение локализации процесса. В подростково-взрослом периоде характерно диффузное поражение кожи лица, шеи, верхней части туловища, конечностей, воспаление чаще всего носит характер хронического. При тяжелом течении АтД процесс распространяется на кожу всего тела. Преобладает инфильтрация кожи, лихеноидные папулы, эксфолиация. Зачастую кожный процесс осложняется вторичной бактериальной, грибковой или вирусной инфекцией. В случае бактериальной инфекции возникают пиодермии: фолликулиты, импетиго, фурункулы. Грибковая флора, в которой присутствуют *Malassezia* spp., *Candida* spp., обычно поража-

ет кожу волосистой части головы, шеи, воротниковой зоны. В случае присоединения грибкового компонента в местах кожных проявлений появляется желтовато-коричневая гиперпигментация с округлыми границами. Тяжелый распространенный кожный процесс сопровождается лимфаденопатией, симптомами общей интоксикации, повышением температуры тела.

В любом возрастном периоде АтД может осложниться распространенной герпетической инфекцией; в особо тяжелых случаях развивается герпетическая экзема Капоши. При наличии сопутствующей респираторной аллергии у больных, помимо кожных проявлений заболевания, может наблюдаться заложенность носа, чихание, зуд век, затруднение дыхания, приступы удушья при контакте с домашней пылью, животными или в период пыления растений [3].

Диагностика АтД

Благодаря наличию клинических признаков АтД, характерных для каждого возрастного периода, постановка диагноза «атопический дерматит» не представляет больших трудностей. Кроме того, для диагностики АтД широко используются критерии, разработанные J. Hanifin и G. Rajka в 1980 г. [21], а для оценки степени тяжести течения заболевания – полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила шкала SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) [22]. При оценке тяжести течения заболевания необходимо учитывать длительность и частоту обострений, продолжительность ремиссий, наличие или отсутствие нарушений сна, эффект от проводимой терапии.

Принципы лечения АтД

Лечение больных АтД представляется трудной задачей, что обусловлено особенностями патогенеза, многообразием фенотипических проявлений заболевания, стадийностью течения процесса. По общему мнению исследователей, лечение больных АтД должно носить этиопатогенетический характер [23].

Разработан единый алгоритм лечения АтД, основанный на поэтапной реализации следующих основных принципов [24]:

- ✓ профилактика сенсibilизации пациентов (элиминационные режимы);
- ✓ купирование обострения заболевания;
- ✓ контроль над состоянием аллергического воспаления (базисная терапия);
- ✓ коррекция сопутствующих заболеваний;
- ✓ коррекция иммунологических нарушений, сопровождающих АтД.

Профилактика сенсibilизации пациентов

Лечение АтД следует начинать с элиминации причинно-значимых аллергенов, что предусматривает применение элиминационных диет и охранительных режимов. Диетотерапия, основанная на исключении из питания непереносимых продуктов и продуктов-гистаминолибераторов, проводится больным с пищевой аллергией, а также для профилактики обострений АтД. Помимо элиминационных диет большое значение имеют элиминационные охранительные режимы, целью которых является уменьшение концентрации аллергенов в квартире, на рабочем месте и т.д. При лечении больных АтД необходимо также предусмотреть устранение неспецифических факторов, которые могут провоцировать обострение заболевания (например, стресс, влажность, интенсивная физическая нагрузка) [25].

Купирование обострения АтД

Больные с выраженным обострением кожного процесса с гипертермией, лимфаденопатией, симптомами интоксикации, в особенности при присоединении вторичной инфекции, подлежат госпитализации. В таких случаях проводят лечебные мероприятия, направленные на купирование острого состояния: парентеральное введение растворов антигистаминных препаратов 1-го поколения, а также системных глюкокор-



тикостероидов. Поскольку АтД часто осложняется пиодермией, помимо комбинированных наружных препаратов, содержащих противобактериальные компоненты, используют системную антибактериальную терапию с учетом чувствительности флоры к антибиотикам. Лечение вторичной инфекции, вызванной плесневыми грибами, заключается в назначении наружных препаратов, содержащих противогрибковые компоненты. При неэффективности наружной терапии используют противогрибковые препараты системного действия. В случаях тяжелого обострения процесса, неэффективности системной и наружной терапии проводится лечебный плазмаферез [2, 3].

Базисная терапия АтД

После купирования обострения кожного процесса больному производится подбор базисной терапии, которая заключается в назначении блокаторов H_1 -рецепторов, мембраностабилизирующих препаратов, наружной терапии (топических глюкокортикостероидов (ТГКС), ингибиторов кальциневрина, увлажняющих средств).

Использование антигистаминных препаратов 1-го поколения показано больным с нарушениями сна, возникающими вследствие изнурительного зуда. Препараты 2-го поколения (цетиризин, дезлоратадин и др.), оказывающие помимо антигистаминного и антиаллергического еще и противовоспалительное действие, у ряда больных способны контролировать кожный зуд, а также эффективно подавлять респираторные симптомы [26].

Мембраностабилизирующие препараты обладают способностью тормозить высвобождение и синтез медиаторов аллергического воспаления тучными клетками. Препараты этой группы назначают как в комплексе с основными методами лечения, так и в качестве профилактического лечения на длительный срок.

Наружная терапия, включающая использование местных лекарственных препаратов, в первую оче-

редь ТГКС, ингибиторов кальциневрина, а также средств по уходу за кожей, является неотъемлемой частью комплексного лечения АтД. Рациональное использование наружных лекарственных средств с учетом возраста больного, тяжести клинических проявлений заболевания в значительной степени повышает эффективность лечения и способствует регрессу кожного воспаления.

Целями наружной терапии являются:

- подавление признаков воспаления и связанных с ним основных симптомов АтД в острой (гиперемия, отек, зуд) и хронической (лихенификация, зуд) фазах болезни;
- устранение сухости кожи;
- профилактика и устранение вторичного инфицирования пораженных участков кожи;
- восстановление поврежденного эпителия;
- улучшение барьерных функций кожи.

ТГКС – первая линия терапии АтД

Как известно, «золотым стандартом» наружной терапии АтД являются ТГКС, характеризующиеся выраженным противовоспалительным, противоаллергическим, антипролиферативным и иммуносупрессивным действием. В ходе молекулярно-фармакогенетических исследований, проведенных в последнее десятилетие прошлого столетия, получены данные о механизмах действия ТГКС, на основании которых были представлены две модели, объясняющие механизм действия этих препаратов [27]. ТГКС, действие которых основано на первой модели, проникая в цитоплазму клетки и взаимодействуя с цитозольными рецепторами, перемещаются в ядро в виде димера «гормон – рецептор» и проявляют свой геномный эффект (трансактивация). Поскольку процессы ацетилирования гистонов и активации транскрипции генов противовоспалительных белков происходят неизбежно, од-

новременно может запускаться синтез других белков, оказывающих неблагоприятное местное и системное действие [28]. По этой причине большинство глюкокортикостероидов с геномным эффектом, используемых в терапии аллергодерматозов, наряду с противовоспалительным действием оказывают негативное влияние на обмен липидов, углеводов, минералов, гормонов, а также на пролиферацию и продукцию коллагена фибробластами.

Одним из направлений дальнейшего совершенствования ТГКС является создание средств с внегеномным механизмом действия (реализация второй модели), при котором блокирование синтеза провоспалительных белков происходит на доядерном уровне, не затрагивая генетический материал. Внегеномный эффект реализуется при взаимодействии комплексов «гормон – рецептор» с цитозольными факторами транскрипции, которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов, вирусов и запускают транскрипцию «воспалительных» генов [29]. Итогом этого взаимодействия является торможение транскрипции генов (транспрессия), которое, в свою очередь, уменьшает продукцию в клетках провоспалительных белков: провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1–6, 9, 11–13, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), хемокинов и молекул адгезии [30]. Описанный выше внегеномный механизм действия глюкокортикостероидов позволяет повысить их клиническую эффективность, обеспечить системную и местную безопасность, снизить вероятность развития побочных эффектов и формирования стероидной резистентности. К таким современным и безопасным препаратам в полной мере относится нефторированный ТГКС – мометазона фураат (Элоком).

Мометазона фураат замедляет процесс образования и высвобождения воспалительных медиаторов



в концентрациях, гораздо более низких по сравнению с другими препаратами своей группы. При этом его отличает преимущественно внегеномный механизм действия, то есть препарату свойственно не воздействие на ядерную ДНК, а торможение факторов транскрипции с последующим уменьшением синтеза провоспалительных медиаторов (цитокинов). Такой механизм действия обуславливает, с одной стороны, высокую противовоспалительную активность препарата, с другой – высокий уровень его безопасности. По данным многочисленных многоцентровых клинических исследований, при его применении не было выявлено побочных эффектов (клинически и гистологически не зафиксировано ни одного случая атрофии кожи). Мометазона фураат особенно отличает хорошая переносимость препарата пациентами.

В настоящее время широко используются различные лекарственные формы Элокома: мазь, крем, лосьон. Элоком (крем и мазь) разрешен к применению у детей без ограничений по возрасту. Разнообразие лекарственных форм (лосьон, крем, мазь) дает возможность применять препарат при любых локализациях, при любых фазах заболевания и при различной степени выраженности патологического процесса [31].

ТИК – вторая линия терапии АтД

Препаратами второй линии терапии АтД являются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) – пимекролимус и такролимус. Основной мишенью их действия являются Т-клетки поврежденной кожи: ТИК ингибируют продукцию Т-лимфоцитами ряда цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10). Кроме того, ТИК избирательно действуют на другие клетки, участвующие в патогенезе АтД, блокируя продукцию и высвобождение медиаторов воспаления мастоцитами, эозинофилами и базофилами. Препараты этой группы не вызывают побочных эффектов, присутствующих большинству ТГКС, поэтому

могут использоваться длительно и на любых участках кожи [32].

Роль эмолиентов в наружной терапии АтД

Одним из основных диагностических признаков АтД является повышенная сухость кожи, или ксероз, обусловленный нарушением функции эпидермального барьера, которая, как упоминалось выше, заключается в способности кожи защищать организм от нежелательных внешних воздействий. Согласно современным представлениям, нарушение барьерной функции кожи является важным фактором, предрасполагающим к формированию сенсибилизации и к развитию АтД [33]. Для восстановления и поддержания функции эпидермального барьера у больных АтД наряду с ТГКС и ТИК необходимо использовать лечебные косметические средства, обладающие увлажняющими свойствами [34].

Таким образом, наружная терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения АтД. Рациональное использование наружных лекарственных средств в значительной степени повышает эффективность лечения и способствует регрессу кожного воспаления. Исчезновение или уменьшение кожных высыпаний и субъективных ощущений, таких как зуд, боль и жжение, благоприятно сказывается на общем состоянии больного, улучшая качество его жизни [35].

Коррекция сопутствующих заболеваний

Важным этапом лечения больных АтД является коррекция сопутствующей патологии, представленной в основном заболеваниями желудочно-кишечного тракта и ЛОР-органов, а также очагами хронической инфекции. С этой целью пациентам назначают препараты различных групп согласно существующим стандартам.

Коррекция иммунных нарушений, сопровождающих АтД

К методам коррекции иммунных нарушений при АтД отно-

сят аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), иммунокорректирующие препараты, иммунодепрессанты.

АСИТ является единственным примером противоаллергического лечения, воздействующего на все звенья аллергического процесса и обладающего длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов. АСИТ заключается в последовательном введении возрастающих доз причинно-значимых аллергенов в организм больного парентеральным, сублингвальным или пероральным путем. Следует иметь в виду, что АСИТ может назначать и проводить только врач-аллерголог в условиях специализированного аллергологического стационара [36].

Применение иммунокорректирующей терапии показано только в тех случаях, когда АтД протекает в сочетании с клиническими признаками иммунной недостаточности. В последние годы при АтД стали использоваться иммуномодуляторы нового поколения: Полиоксидоний, Ликопид, препараты интерферонов и др.

При назначении иммуносупрессивной терапии необходимо учитывать тяжесть заболевания, возможную токсичность выбираемого препарата, его эффективность и индивидуальные особенности больного с точки зрения переносимости лечения и наличия сопутствующих заболеваний. При упорном течении АтД, резистентного к другим видам терапии, назначают циклоспорин.

Заключение

Добиться эффективного контроля состояния больных АтД и улучшения качества их жизни можно только путем применения комплексного подхода к лечению, при котором учитываются возрастные особенности клинической картины заболевания, степень тяжести течения и стадия заболевания, наличие респираторных проявлений атопии и сопутствующей патологии. ●

ЭЛОКОМ®

мометазона фуруат 0,1%

Высокая эффективность в лечении стероид-чувствительных дерматозов у детей и взрослых^{1,2,3}



- **Высокая эффективность^{1,2}**
противовоспалительный, противозудный и антиэкссудативный эффект
- **Высокая безопасность¹**
отсутствие побочных эффектов у 99,4% пациентов
- **Удобство применения³**
нанесение на кожу 1 раз в сутки, без цвета и запаха
- **Три формы Элокома (крем, мазь, лосьон)³**
возможность выбора формы для любой локализации и стадии воспалительного процесса

1.Scherer R., Nowok K. et al. Опыт использования наружного кортикостероида – мометазона фуруата. Российский Аллергологический Журнал 2005 (4); 84-89

2.Prakash A. et al. Topical Mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. Drugs 1998, 55(1): 145-163

3.Инструкция по медицинскому применению препарата Элоком.

Избранная информация по безопасности

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата или к ГКС. Розовые угри, периоральный дерматит, бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи, туберкулез, сифилис, поствакцинальные реакции, беременность или период лактации (лечение обширных участков кожи, длительное лечение). **Побочное действие:** редко – раздражение и сухость кожи, жжение, зуд, фолликулит, гипертрихоз, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, присоединение вторичной инфекции, признаки атрофии кожи, стрии, потница.

Особые указания: при нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия ГКС. Следует избегать попадания в глаза. В связи с тем, что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга. Длительное лечение детей может привести к нарушениям их роста и развития. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта; лосьон не назначается детям до 2-х лет.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Мометазона фуруат лосьон 0,1% по 30 мл. в п/э флакон-капельницах; крем 0,1%, мазь 0,1% в тубах по 15 г;

Показания к применению: воспалительные явления и зуд при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата или к ГКС. Розовые угри, периоральный дерматит, бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи, туберкулез, сифилис, поствакцинальные реакции, беременность или период лактации (лечение обширных участков кожи, длительное лечение). **Способ применения:** несколько капель лосьона Элоком® или тонкий слой крема или мази Элоком® на пораженные участки кожи один раз в день. **Побочное действие:** редко – раздражение и сухость кожи, жжение, зуд, фолликулит, гипертрихоз, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, присоединение вторичной инфекции, признаки атрофии кожи, стрии, потница. **Особые указания:** при нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия ГКС. Следует избегать попадания в глаза. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта; лосьон не назначается детям до 2-х лет. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 25 °С, в недоступном для детей месте.

 **MSD** ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1, Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания МСД не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



Крапивница: есть ли проблемы?

К.м.н. И.В. ДАНИЛЫЧЕВА

Крапивница – широко распространенное заболевание, хотя бы раз в жизни ее переносят до 25% населения. Заболевание характеризуется этиологической гетерогенностью, что отражено в классификации.

Основным симптомом крапивницы является образование волдырей вследствие локального отека сосочкового слоя дермы, развившегося из-за повышения проницаемости сосудов, вазодилатации и ускорения тока крови. В 50% случаев крапивница сопровождается ангиоотечком, который представляет собой отек более глубоких слоев кожи. Диагностика крапивницы визуальная. Выявление причин заболевания может потребовать лабораторной диагностики, объем которой определяется индивидуально. В качестве первой линии лечения заболевания рекомендованы антигистаминные препараты второго поколения.

Эпидемиология и классификация крапивницы

Крапивница представляет собой этиологически гетерогенное заболевание или синдром, основным клиническим проявлением которого является волдырь.

По данным К.Д. Соорер [1], в настоящее время крапивницей страдают 15–25% популяции; у 25% из них отмечается хроническое течение заболевания [2]. Таким образом, хроническая крапивница встречается у 0,1–3% населения [3, 4]. Что касается возрастного и полового состава пациентов с крапивницей, известно, что взрослые ею болеют чаще, чем дети, а женщины – чаще мужчин [5]. Дебют заболевания приходится на 3–4-е

десятилетие жизни. Существуют данные, что острая крапивница чаще встречается у людей с атопическими заболеваниями.

Классификации крапивницы, используемые в России и за рубежом, не имеют принципиальных отличий. Опубликованная в Российском национальном согласительном документе «Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей» (2007) классификация крапивницы (табл.) основывается на Европейском (2006) и Британском (2007) согласительных документах по крапивнице.

В зарубежной литературе вместо термина «идиопатическая» крапивница используется термин

«спонтанная». Отдельно рассматриваются пигментная крапивница (кожный мастоцитоз), наследственный или приобретенный ангиоотек (с преимущественным вовлечением системы компонента), а также ангиоотек, вызванный другими механизмами развития заболевания. Крапивница может быть симптомом некоторых эпизодических синдромов: синдрома Макла – Веллса (нейросенсорная глухота, рецидивирующая крапивница, лихорадка, артрит, амилоидоз), синдрома Шницлера (моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, артрит), синдрома Глейча (эпизодический ангиоотек, IgM-гаммапатия, эозинофилия), синдрома Веллса (гранулематозный дерматит с эозинофилией).

Крапивница подразделяется также на острую (длительность заболевания составляет менее 6 недель) и хроническую (продолжительностью более 6 недель); изолированную или сопровождающуюся ангиоотеками.

В диагнозе, как правило, оценка степени тяжести крапивницы не приводится, но используется в клинических исследованиях. В Российском национальном согласительном документе «Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей» (2007) предлагается классифицировать крапивницу по степени



тяжести с учетом суммы баллов, отражающих интенсивность зуда и высыпаний [6].

Прогноз для больного крапивницей

Острая крапивница в большинстве случаев остается единственным и не требующим врачебного вмешательства эпизодом в жизни человека, тогда как хроническая крапивница может рецидивировать. Если хроническая крапивница персистирует более 6 месяцев, в последующие 10 лет ее симптомы сохраняются у 40% пациентов. Крапивница не является жизнеугрожающим или инвалидизирующим заболеванием. Случаи ангиоотека с локализацией в области гортани, представляющие опасность для жизни пациента, и гиповолемия как осложнение тяжелого обострения крапивницы и ангиоотека не определяют тяжести прогноза крапивницы в целом, так как встречаются очень редко.

Патогенез крапивницы

Вне зависимости от этиологического фактора, лидирующую роль в развитии главного симптома крапивницы – высыпаний волдырей – играют тучные клетки. Активированные тучные клетки выделяют вазоактивные медиаторы, приводящие к появлению клинических симптомов заболевания [2]. Основным медиатором, вызывающим раздражение чувствительных нервов, расширение сосудов, повышение сосудистой проницаемости, является гистамин. Кроме того, появление волдырей и ангиоотеков связано с участием в патологическом процессе простагландина D₂, лейкотриенов, брадикинина, фактора активации тромбоцитов, триптазы, нейропептидов. Все это приводит к дополнительной вазодилатации и дегрануляции тучных клеток. Привлекаемые в место воспаления лимфоциты, эозинофилы и нейтрофилы вызывают дополнительное высвобождение гистамина из тучных клеток.

Таблица. Классификация крапивницы/ангиоотека

Группа	Подгруппа	Комментарий	
Иммунологическая крапивница	Аллергическая крапивница	IgE-зависимые реакции гиперчувствительности	
	Аутоиммунная крапивница	Аутоантитела к Fc-эпсилон-R1 или к IgE	
	Уртикарный васкулит	Иммунные комплексы	
	Комплементзависимая крапивница	Дефицит C1-ингибитора	
Физическая крапивница (воспроизводится под действием физических стимулов (механических, температурных и иных))	Механическая	Дермографическая крапивница	Кратковременное механическое воздействие
		Замедленная крапивница от давления	Длительное местное воздействие давления
		Вибрационная крапивница	Воздействие вибрации
	Температурная	Тепловая контактная крапивница	Воздействие тепла
		Холодовая контактная крапивница	Воздействие холода
	Под воздействием иных факторов	Солнечная крапивница	Ультрафиолетовое излучение
		Анафилаксия/ крапивница, вызванная физическим усилием	Физическое напряжение
	Особые формы крапивницы	АквAGENная крапивница	Контакт с водой
		Контактная крапивница	Контакт с раздражителями и т.д.
Холинергическая крапивница		Физические упражнения, стресс, перегревание и т.д.	
Адренергическая крапивница		Физическая нагрузка, стресс и т.д.	
Крапивница, вызванная не IgE-опосредованной дегрануляцией тучных клеток		Прямое активирующее действие агентов на тучные клетки, например, опиатов, пищевых добавок	
Медикаментозная крапивница с отличными от описанных выше механизмами развития		Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов АПФ и др.	
Идиопатическая крапивница		Причинный фактор не установлен	

В случаях особой, аутоиммунной, формы, регистрируемой у 30–50% пациентов с хронической идиопатической крапивницей, присутствуют циркулирующие гистаминвысвобождающие антитела к иммуноглобулинам класса G (IgG) или иммуноглобулинам класса M (IgM), а также к высоко-

аффинным Fc-эпсилон-рецепторам 1-го типа (Fc-эпсилон-R1) на базофилах и тучных клетках или, реже, антитела к циркулирующим иммуноглобулинам класса E (IgE) [7, 8].

Неаллергическая крапивница может быть связана с повышением концентрации гистамина



при снижении его инактивации. Крапивница, вызванная нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), связана с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты [9, 10].

Крапивница может быть также связана с накоплением брадикинина, повышающего сосудистую проницаемость (прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) [11]. Нередко встречается крапивница, вызванная вирусами (гепатита В и С, Эпштейна – Барр), бактериями (стрептококками, *Helicobacter pylori*), грибами, паразитами [12, 13]. Высказывается предположение, что инфекционные агенты вызывают развитие IgE-опосредованных и иммунокомплексных реакций, высвобождение медиаторов и активацию системы комплемента, в результате которых развивается крапивница [14].

Если хроническая крапивница персистирует более 6 месяцев, в последующие 10 лет ее симптомы сохраняются у 40% пациентов.

Патоморфологическая картина крапивницы характеризуется периваскулярными инфильтратами, состоящими из лимфоцитов, моноцитов, тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов, отсутствием лейкоцитоклазии, эритроцитарной экстравазации, что отличает крапивницу от уртикарного васкулита и объясняет обратимость волдыря при крапивнице [15].

Клиническая картина

Основным клиническим симптомом крапивницы является высыпание волдырей, представляющих собой локальный отек сосочкового слоя дермы вследствие повышения проницаемости сосудов, вазодилатации и ускорения тока крови. Размер и форма волдыря бывают весьма разнообразными. В случае дермо-

графической крапивницы форма и размер этого патологического элемента повторяют след травмирующего предмета (след шпателя, жгута и др.). Как правило, за время своей «жизни» патологические элементы увеличиваются, могут сливаться между собой, образуя причудливые фигуры, при этом возможна любая локализация основного элемента. Важным признаком волдыря при крапивнице является его полное разрешение в период до 24 часов, а также возникновение на любом участке кожи. Крупные волдыри могут превращаться в кольцевидные патологические элементы с просветом в центре. Как правило, высыпания возникают не одновременно; цвет волдыря варьирует от бледно-розового до красного.

У 50% больных крапивница сопровождается ангиоотеком, представляющим собой отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя (желудочно-кишечного тракта, уrogenитального тракта, верхних дыхательных путей). Цвет кожи в месте отека может не изменяться, при надавливании на пораженную зону не остается следов, в зависимости от локализации ангиоотек может сопровождаться болезненностью, иногда – чувством распирания. Ангиоотек полностью разрешается в период до 72 часов. Наиболее частой локализацией ангиотека являются веки, губы, ушные раковины, кисти, стопы, гениталии и другие места со скудной соединительной тканью, склонные к экссудации и аккумуляции тканевой жидкости. Ангиоотек может быть также изолированным проявлением.

Диагностика крапивницы

Анамнез и физикальное обследование пациента При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие основного симптома – высыпание волдырей, а также на главную жалобу пациента – кожный зуд. Продолжительность «жизни» одного волдыря составляет от нескольких минут до нескольких часов, но не

более 24 часов. Важно отметить, что при крапивнице волдырь исчезает бесследно. Отсутствие полного разрешения волдырей, наличие гемосидеринового окрашивания кожи дает основания предположить наличие уртикарного васкулита или иного заболевания. Наличие резидуальной гиперпигментации кожи, особенно на голенях, указывает на уртикарный васкулит; красновато-коричневые пятна, превращающиеся в волдыри после расчесывания, указывают на пигментную крапивницу; пальпируемая пурпура на нижних конечностях часто сопровождается васкулит.

В беседе с пациентом необходимо выяснить эффективность антигистаминных средств, связь обострения с приемом аспирина и/или НПВП, ингибиторов АПФ, других лекарств. Повторяющаяся острая крапивница часто связана с атопией (пищевая, лекарственная и др.). У каждого больного требуется выявить наличие физических стимулов обострения крапивницы. Наличие семейной истории заболеваемости крапивницей или уртикарным дермографизмом может указать на наследственные формы крапивницы. Сопутствующие хронические или острые заболевания, перенесенные хирургические вмешательства, переливания крови и ее компонентов, выезд в регионы с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, посещение ресторана, стресс могут указать на возможный этиологический фактор крапивницы. Причинами крапивницы могут быть также заболевания и состояния, ассоциированные с хронической крапивницей: аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (гепатит А и В), бактериальные инфекции (например, заболевания желудочно-кишечного тракта, вызванные *Helicobacter pylori*), паразитарные инвазии, грибковые поражения (кандидоз), неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс-эзофагит, холецистит), аутоиммунные



или онкологические заболевания. Диагностику крапивницы производят по результатам визуального осмотра пациента, применение лабораторных исследований необходимо только для выявления причины заболевания (эпизод острой крапивницы не требует лабораторной диагностики).

Диагностика различных видов крапивницы

При диагностике крапивницы необходимо учитывать возможность проявления атопии. В редких случаях атопия может быть причиной хронической идиопатической персистирующей крапивницы, однако ее необходимо исключить у пациентов с интермиттирующими симптомами. При физической крапивнице обследование направлено на определение подтипа заболевания с помощью провокационных проб с анализом пороговых уровней физических триггеров. Такими тестами могут быть штриховое раздражение кожи шпателем, физические упражнения, проба с теплой водой, ходьба в течение 20 минут с грузом 6–7 кг, подвешенным на плечо, облучение кожи светом разной длины волн. Необходима предварительная отмена антигистаминных средств до проведения тестов.

Основные лабораторные исследования при хронической идиопатической крапивнице

В связи с гетерогенностью заболевания при хронической крапивнице может потребоваться большой объем обследования, что, однако, не является общим правилом, а диктуется конкретной клинической ситуацией. Всем больным показано исследование клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (уровни С-реактивного белка (СРБ), общего белка, билирубина общего и прямого, уровни аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), глюкозы). По показаниям проводятся следующие виды обследования:

ревмопробы на антинуклеарные антитела (АНА), СРБ, криопреципитины; биохимический анализ крови на гормоны щитовидной железы (антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе); выявление *Helicobacter pylori*; эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); бактериологические посевы на флору со слизистых оболочек ротоглотки и других возможных очагов хронической инфекции; бактериологическое исследование фекалий; паразитологическое обследование (копроовоцистоскопия, дифференциальное выявление антител к антигенам токсокар, эхинококка, описторхиса, трихинеллы); ультразвуковое исследование органов брюшной полости; кожный тест с аутологичной сывороткой при подозрении на аутоиммунную крапивницу. Вирусологическое обследование (определение маркеров вирусных гепатитов В и С) проводится как при наличии соответствующего анамнеза, так и в рамках рутинного обследования больного даже без специальных показаний, так же как и выявление антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), реакция Вассермана с кардиолипновым антигеном. Консультации специалистов могут быть показаны для выявления заболеваний, ассоциированных с хронической крапивницей, для интерпретации полученных (специфических) анализов, коррекции проводимого лечения. Биопсия кожи показана при подозрении на уртикарный васкулит. Клинически значимые находки могут служить основанием для сокращения объема обследования в случае положительного ответа на терапию.

Дифференциальный диагноз

Крапивницу дифференцируют в первую очередь с уртикарным васкулитом, для которого характерно повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, длительное (более 36 часов) сохранение патологических элементов, болезненность в месте возникновения этих элементов, артралгии,

симптомы поражения других органов.

Уртикарный васкулит может сопровождаться ангионевротическими отеками. Гипокомплементемия, сочетающаяся с уртикарным васкулитом, ухудшает прогноз и подтверждает диагноз системного заболевания. При анафилактических реакциях, сопровождающихся крапивницей, у больных наблюдаются другие признаки атопии (бронхоспазм, ринит, конъюнктивит и др.), удается проследить атопический анамнез, характерен короткий период после экспозиции аллергенов.

Контактная крапивница характеризуется появлением волдыря в месте воздействия провоцирующего фактора.

Зудящие пятна и уртикарные папулы у беременных встречаются в III триместре беременности, исчезают после родов.

При кожном мастоцитозе у больных обнаруживаются фиксированные пятна светло-коричневого цвета, при расчесывании которых или после попадания в организм гистаминолибераторов, а также после ужаления пчелами и осами развиваются покраснение, отек, зуд – проявления, напоминающие волдырную реакцию.

Терапия крапивницы

Выделяют два основных направления в ведении больных крапивницей. Первое заключается в выявлении и устранении причин заболевания и/или триггерных факторов, второе – лекарственное лечение, направленное на купирование симптомов.

Устранение причин и триггеров

Больному крапивницей показано соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением предполагаемых и/или облигатных аллергенов, пищевых добавок, натуральных салицилатов. В случае выявленного пищевого аллергена устранение его из пищевого рациона приводит к улучшению через 24–48 часов. В случае псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты



наступает через 2–3 недели. Неэффективность строгой элиминационной диеты в течение 1 месяца является показанием к ее отмене. В случае индуцированной крапивницы показано устранение или уменьшение воздействия физических факторов обострения заболевания. Например, больные холодовой крапивницей должны адекватно одеваться, не употреблять холодные напитки и продукты питания. В случае замедленной крапивницы от давления следует использовать амортизаторы для уменьшения силы давления, не носить тесную обувь, давящую одежду. При солнечной крапивнице показано применение фотозащитных средств, одежды, головных уборов. Подозреваемые лекарственные препараты должны быть исключены и/или заменены на медикаменты других групп. Больным с ангионевротическим отеком, получающим ингибиторы АПФ, предлагаются гипотензивные средства других групп. НПВП часто ухудшают течение заболевания, поэтому больным с обострением крапивницы рекомендуется не применять эти препараты без строгих показаний либо заменить их на лекарственные средства других групп. В случае выявленной инфекционной патологии рекомендуется провести эрадикационную терапию, например *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита [16], паразитарных инфекций, воспалительных заболеваний ЛОР-органов, полости рта.

У детей следует применять антигистаминные препараты второго поколения (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин), которые предлагаются в виде сиропов и в таблетках меньшей дозы (фексофенадин), позволяющих менять дозировку в зависимости от возраста ребенка.

У больных аутоиммунной крапивницей патогенетическим лечением является удаление функциональных анти-Fc-эпсилон-R1-альфа и анти-IgE-антител.

Опыт применения плазмафереза у небольшой группы больных с аутоиммунной крапивницей, торпидной к другим методам лечения, невелик, полученные результаты можно оценить как скромные. В качестве альтернативы могут использоваться циклоспорин, подавляющий образование аутоантител, и иммуноглобулин в высоких дозах, вводимый внутривенно.

Медикаментозное лечение крапивницы

Главной целью симптоматической терапии крапивницы является уменьшение воздействия медиаторов тучных клеток на органы-мишени. Многие симптомы крапивницы связаны с взаимодействием гистамина с H_1 -рецепторами эндотелиальных клеток и чувствительных нервных окончаний и проявляются развитием волдырей, зуда и эритемы. На сегодняшний день основным средством лекарственной терапии крапивницы являются H_1 -антагонисты. Более того, H_1 -антигистаминные средства являются единственными препаратами, официально рекомендованными для лечения крапивницы. На фоне терапии этими препаратами хороший или отличный эффект отмечается у 44–91% пациентов со всеми типами крапивницы и у 55% пациентов с хронической идиопатической крапивницей [17]. Все известные на сегодняшний день H_1 -антигистаминные препараты действуют как обратные агонисты, стабилизируя неактивную конформацию H_1 -рецептора. H_1 -антагонисты снижают зуд, количество волдырей и их размеры, а также время от появления до исчезновения волдыря.

Антигистаминные препараты применяются для лечения крапивницы с 1950-х гг. Препаратам первого поколения присущи вы-

раженные антихолинергический эффект и седативное действие на центральную нервную систему. Эти эффекты продолжаются более 12 часов, в то время как противозудное действие длится не более 4–6 часов. Продлить и усилить антихолинергические эффекты этих препаратов могут ингибиторы моноаминоксидазы. Следует учитывать, что седативные антигистаминные средства взаимодействуют с алкоголем и препаратами центрального действия, такими как анальгетики, снотворные и седативные средства и препараты, улучшающие настроение. Кроме того, антигистаминные препараты первого поколения оказывают влияние на способность к обучению и функциональную активность. Рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности антигистаминных лекарственных средств первого поколения не существует, и в настоящее время применять эти седативные антигистаминные средства в качестве препаратов первой линии лечения крапивницы не рекомендуется [18].

К преимуществам H_1 -антигистаминных средств второго поколения можно отнести высокое сродство к H_1 -рецепторам, быстрое начало и длительность действия, незначительный седативный эффект или его отсутствие, возможность длительного приема без эффекта привыкания, возможность однократного суточного приема, отсутствие связи абсорбции препарата с приемом пищи.

При лечении крапивницы антигистаминные препараты назначаются в режиме постоянного приема, а не по требованию. В начале лечения их следует принимать в дозах, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата. В Европейском согласительном документе по ведению крапивницы/ангиоотека содержится рекомендация по увеличению дозы неседативных антигистаминных препаратов до 4-кратной в случае недостаточного эффекта рекомендован-



ной дозы [18]. Такое назначение в каждой клинической ситуации должно быть строго обосновано с привлечением консилиума специалистов и взятием информированного согласия у больного [18]. В случае тяжелого обострения крапивницы, тяжелого течения острой крапивницы или неэффективности проводимой терапии используются глюкокортикостероиды [19]. Существует настоятельная рекомендация по возможности не назначать их на длительный срок.

Циклоспорин можно рассматривать в качестве третьей линии терапии тяжелых случаев хронической идиопатической крапивницы. Эффективность циклоспорина обнаружена у большинства пациентов с положительной кожной пробой с аутологичной сывороткой. Препарат следует назначать только пациентам с тяжелой крапивницей, рефрактерной к антигистаминным средствам в любых дозах.

У некоторых пациентов с хронической крапивницей, холинергической крапивницей, холодовой крапивницей и солнечной крапивницей установлена высокая эффективность омализумаба [18]. Антагонисты фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и внутривенный иммуноглобулин, эффективные в отдельных случаях, рекомендуется применять только в специализированных центрах при неэффективности всех других методов лечения (например, антагонисты ФНО-альфа – при замедленной крапивнице от давления, а внутривенный иммуноглобулин – при хронической спонтанной крапивнице) [18].

Эффективность многих альтернативных методов лечения, относящихся в основном ко второй линии терапии крапивницы, имеет очень слабую доказательную базу. Это касается монотерапии кетофином, монотерапией варфарином и гидроксихлорохином. Доказательства эффективности оксатамида, докsepина и нифедипина получены из старых исследова-

ний очень низкого уровня доказательности. Эффективность дапсона, сульфасалазина, метотрексата, интерферона, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина продемонстрирована только в неконтролируемых исследованиях или сериях случаев [18], то же касается применения H₂-антигистаминных препаратов. Теоретически их применение рационально, поскольку гистамин вызывает те же симптомы (кроме зуда) через H₂-рецепторы на посткапиллярных венах, хотя его сродство к H₂-рецепторам сосудов значительно меньше, чем к H₁-рецепторам. Доказательства эффективности совместного приема H₁- и H₂-антагонистов слабые. Широко распространенное в России лечение крапивницы гистаглобулином не подкреплено доказательной базой. Если внимательно прочитать инструкции по медицинскому применению всех вышеупомянутых лекарственных средств, то крапивница и ангиоотеки как показание для применения указаны только для антигистаминных и стероидных препаратов. По этой причине подбор медикаментозной терапии в случаях торпидной к проводимой терапии крапивницы должен осуществляться специалистом.

Особые группы пациентов

У детей антигистаминные препараты первого поколения могут вызвать парадоксальную реакцию центральной нервной системы в виде раздражительности, нервозности, возбуждения и судорог [20]. Кроме того, применение антигистаминных препаратов первого поколения у детей ассоциируется со снижением когнитивной функции [21]. Антигистаминные препараты первого поколения бывают причиной угнетения дыхания и остановки дыхания во сне у здоровых детей и наркотической зависимости у подростков. Неседативные H₁-антигистаминные средства нельзя применять у детей в возрасте менее 6 месяцев, в то время как рекомендации по применению

H₁-антигистаминные средства являются единственными препаратами, официально рекомендованными для лечения крапивницы. На фоне терапии этими препаратами хороший или отличный эффект отмечается у 44–91% пациентов со всеми типами крапивницы и у 55% пациентов с хронической идиопатической крапивницей.

антигистаминных препаратов первого поколения не столь однозначны, так как они были зарегистрированы, когда стандарты GCP (Good Clinical Practice) для фармацевтических компаний были менее строгими.

В силу вышесказанного у детей следует применять антигистаминные препараты второго поколения (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин), которые предлагаются в виде сиропов и в таблетках меньшей дозы (фексофенадин), позволяющих менять дозировку в зависимости от возраста ребенка [18].

Согласно классификации Федерального агентства по надзору за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration, FDA) США, цетиризину, левоцетиризину и лоратадину присвоена категория риска для беременных – В (данных о вреде плоду в испытаниях на животных не имеется, но нет доказательств безопасности для человека), а фексофенадину и дезлоратадину – категория С (имеются доказательства вреда, наносимого плоду, или нет доступных исследований на животных и нет доказательств безопасности для человека) [22]. Фексофенадин и лоратадин можно применять во время кормления грудью, тогда как применение цетиризина не рекомендуется по причине экскреции препарата в материнское молоко [23].

Литература
→ С. 70



Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: подходы к диагностике, терапии и профилактике

Д.м.н., проф. Л.В. ЛУСС

Обзор содержит сведения из истории исследований пищевой аллергии, современные представления о видах пищевой аллергии (ПА) и пищевой непереносимости (ПН), особенностях реагирования организма на различные виды аллергенов, включая перекрестное реагирование. Рассмотрены факторы и механизмы развития как истинной ПА, так и псевдоаллергических реакций ПН. Дана характеристика современных методов диагностики ПА in vivo и in vitro. Уделено внимание комплексному подходу к терапии ПА и ПН, направленному на устранение симптомов и профилактику обострений. Определено место в лечении ПА антигистаминных препаратов 2-го поколения, не оказывающих седативного действия (акривастин, азеластин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, мизоластин, рупатадин и др.).

Пищеварительная система человека толерантна к огромному разнообразию биологических макромолекул, появляющихся в организме в процессе переваривания пищевых продуктов, однако у некоторых людей развиваются побочные реакции на пищу. Реакции непереносимости пищевых продуктов периодически встречаются почти у каждого человека, но впервые чаще всего отмечаются в детстве. У детей раннего возраста наличие таких реакций часто называют «экссудативным диатезом», еще раньше их называли «золотухой», а позд-

нее – «аллергией». В последние десятилетия отмечается рост распространенности реакций непереносимости продуктов питания, а также усиление степени их тяжести. Сложность проблемы заключается в том, что в возникновении непереносимости пищевых продуктов могут участвовать различные механизмы, как иммунологически обусловленные (пищевая аллергия (ПА)), так и неиммунологические (пищевая непереносимость (ПН)). Реакции на пищу могут являться результатом проявления аллергии на продукты питания, пищевые добавки, примеси и др.

Тем не менее чаще всего нежелательные реакции, развивающиеся после приема пищи, бывают связаны с множеством других причин: нарушениями процессов переваривания и всасывания пищевого субстрата, инфекциями, врожденными и приобретенными нарушениями в работе ферментных систем и др.

История вопроса, терминология и эпидемиология реакций на пищевые продукты

Реакции повышенной чувствительности к пищевым продуктам известны с давних времен. Впервые тяжелые реакции в виде желудочно-кишечных и кожных проявлений после употребления коровьего молока описал Гиппократ. Более того, в сочинении “De ratione victus in acutis” («О диете при острых болезнях») и др. Гиппократ положил начало рациональной диетологии. Гален впервые сообщил об аллергически-подобных реакциях у детей после употребления козьего молока.

Начиная с XVII столетия число наблюдений тяжелых побочных реакций на пищу (приступы удушья после употребления рыбы, кожные проявления после употребления яиц или морепродуктов) постоянно растет.

В 1901–1902 гг. Ш. Рише и его коллеги впервые описали пищевую



анафилаксию, а в 1911 г. опубликовали монографию «Пищевая анафилаксия». В 1913 г. Ш. Рише была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины в знак признания его работ по анафилаксии.

Существенный вклад в понимание проблемы ПА в начале 1930-х гг. внес исследователь из США А.Н. Rowe, обозначив ее как важнейшую медицинскую проблему. В настоящее время нет точных данных о распространенности ПА. Это обусловлено множеством причин: отсутствием единых подходов к диагностике ПА, отсутствием ее унифицированной классификации, наличием в пище большого количества потенциальных аллергенов, так называемых скрытых пищевых аллергенов (например, в качестве наполнителя в колбасах используют сою или арахис и др.), употребление генетически модифицированных продуктов и др. По результатам популяционных исследований, в среднем в мире ПА встречается у 10% детского и у 2% взрослого населения.

Существует мнение о том, что аллергия к продуктам животного происхождения обычно возникает у детей в возрасте до 6 лет, а аллергия к продуктам растительного происхождения чаще всего возникает в возрасте старше 6 лет и у взрослых. У лиц с аллергическими заболеваниями (АЗ) ПА выявляется чаще (в среднем в 12% случаев), чем у лиц без аллергопатологии (3% случаев).

В зависимости от механизма развития выделяют истинную пищевую аллергию (ИПА) и ложную пищевую аллергию (ЛПА).

Роль различных пищевых продуктов в развитии ПА

Практически любой пищевой продукт может стать аллергеном и причиной развития ПА или ПН. Наибольшее число случаев ПА – это аллергия к продуктам животного происхождения, содержащим животные и растительные белки, хотя прямая зависимость между содержанием белка и аллергенностью продуктов отсутствует.

Пищевые аллергены (Пал) в основном представляют собой белки гликопротеины с молекулярной массой 10–70 кДа; они имеют трехмерную структуру, хорошо растворимы в воде, некоторые из них термостабильны и устойчивы к воздействию протеолитических ферментов. Аллергенность Пал зависит от наличия эпитопов (часть белковой молекулы (аллергена), которая связывается со специфическим антителом – иммуноглобулином класса E (IgE), иммуноглобулином класса G (IgG)) и от пространственной конфигурации молекулы. Пал способны изменять свои антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов. Например, нагревание приводит к денатурации белка, при этом одни пищевые продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными. Хотя термическая денатурация может вызвать потерю нативной белковой конформации, IgE-антитела пациентов могут все еще реагировать с этими денатурированными пищевыми белками; предполагают, что эпитопы аллергенов не зависят от нативной конформации белка. Пастеризация, стерилизация и глубокое замораживание мало влияют на степень аллергенности пищевых продуктов. Напротив, неэнзиматическое побурение продуктов (например, в процессе созревания овощей или фруктов) резко повышает их аллергенность.

При обычном питании в течение суток человек получает около 120 пищевых аллергенов.

Выделяют пищевые аллергены растительного и животного происхождения. К наиболее распространенным из них относят молоко, рыбу и морепродукты, яйца, пищевые злаки, бобовые (арахис, соя), орехи и др., что составляет 90% от всех этиологически значимых Пал. На долю всех остальных Пал приходится приблизительно 10%.

Следует заметить, что этиологическая значимость и роль пищевых продуктов в развитии АЗ у взрослых и детей различна. Так,

у детей ПА часто бывает первым клиническим проявлением АЗ. К аллергенам, наиболее часто вызывающим реакции у детей, относятся коровье молоко, куриные яйца (желток), рыба и бобовые. Кроме того, широко распространена сенсibilизация к глютену или изолированная сенсibilизация к пшенице, белкам банана и риса. У 76% детей выявляется поливалентная сенсibilизация. У взрослых ПА нередко связана с перекрестной сенсibilизацией к другим группам аллергенов, особенно ингаляционным (пыльца растений, бытовые или эпидермальные аллергены), тогда как сенсibilизация к грече, картофелю, сое, бобовым и кукурузе встречается реже. У взрослых пациентов преобладает аллергия к арахису и древесным орехам (фундук и др.), рыбе, ракообразным и моллюскам, часто вызывающим тяжелые реакции, вплоть до анафилактического шока, высокая роль перекрестной аллергии (к свежим фруктам и овощам), а аллергия на молоко и яйца (яичный белок) встречается реже, чем у детей. Иногда отмечаются тяжелые аллергические реакции на говядину и свинину, а также реакции при употреблении зерновых продуктов, зараженных клещами.

Перекрестные свойства пищевых и других групп аллергенов

Одной из серьезных проблем ПА является наличие перекрестных свойств как с другими аллергенами в своей группе, так и с различными неинфекционными и инфекционными аллергенами. Перекрестное реагирование обусловлено сходством антигенных детерминант у родственных групп пищевых продуктов, а также антигенной общностью между пищевыми и пыльцевыми аллергенами, пищевыми продуктами и лекарствами растительного происхождения, бытовыми и эпидермальными аллергенами [1–3].

Основными источниками растительных Пал, имеющих важное значение в формировании ПА,



Рис. Классификация побочных реакций на пищу (Европейская академия аллергии и клинической иммунологии, Стокгольм, 1994)

являются белки защиты, или PR-белки (pathogen-response proteins), актинсвязывающие (структурные) белки или профилины, тиоловые протеазы и проламины (резервные белки семян и белки хранения (запаса)).

Из 14 групп PR-белков 8 содержат аллергены, имеющие перекрестные реакции с различными пищевыми продуктами. Так, PR2-белки – бета-1,3,-глюконазы, выделенные из бразильской гевеи (Hev b 2), – имеют перекрестные свойства со многими овощами и фруктами и являются причиной развития фруктово-латексного синдрома. PR3-белки – эндохитиназы – гидролитически расщепляют хитин и вызывают перекрестную чувствительность с латексом, фруктами, овощами. PR4-белки – хитиназы – имеют аминокислотные последовательности (АК), гомологичные белкам сои, картофеля, томатов. Что касается тауматин-подобных белков (PR5-белки), первым из них был выделен главный аллерген яблок, вишни и пыльцы горного кедра. АК этого аллергена гомологичны с тауматином пшеницы, сладкого перца, томатов. PR8 белки – латексный минорный аллерген гевамин, идентичный лизоциму (хитиназе огурца). PR9-белки – лигнин-образующие пероксидазы. Они были выделены из пшеничной муки, и с ними ассоциирована «астма булочников». Для PR10-белков (большая группа внутриклеточных белков из растений разных семейств (косточковые, пасленовые и др.)) показана структурная гомоло-

гия с пылью березы, ольхи, орешника, каштана, граба, дуба и пищевых продуктов – каштана, фундука, желудя и др. PR14-белки обеспечивают межмембранный перенос фосфолипидов из липосом к митохондриям. PR14-белки обладают выраженной перекрестной реактивностью. Первые PR14-белки были получены из пыльцы крапивы, к этой же группе принадлежат аллергены из персиков, абрикосов, слив, вишни, яблок, винограда, лесного ореха, каштана.

Актинсвязывающие (структуральные) белки, или профилины, впервые были выделены из пыльцы березы. Актинсвязывающие белки обладают выраженной перекрестной реактивностью со многими группами аллергенов и часто являются причиной анафилактических реакций, особенно у детей с аллергией на сою и арахис, у больных поллинозом они вызывают перекрестные реакции на морковь, картофель, сельдерей, тыквенные семена, лесной орех, томаты и др. Тиоловые протеазы содержат папайн из папайи, фицин из винной ягоды, бромелайн из ананаса, актинидин из киви, соевый белок из сои и др.

Проламины – резервные белки семян и белки хранения (запаса); многие резервные белки семян относятся к PR14-белкам.

Наличие перекрестных реакций между белками, содержащимися в различных пищевых продуктах, имеет особенно большое значение для больных с ИПА, поскольку у этих пациентов возможно развитие перекрестных аллергических

реакций на другие группы аллергенов, например пыльцевые, бытовые, эпидермальные.

Классификация ПА

Общепринятая унифицированная классификация пищевой аллергии отсутствует, что создает ряд проблем при определении тактики ведения больных с непереносимостью пищевых продуктов, столь различных по патогенезу. На конгрессе Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (Стокгольм, июнь 1994 г.) была предложена рабочая классификация, в основу которой были положены механизмы развития этих реакций (рис.). Согласно этой классификации, среди реакций непереносимости пищевых продуктов выделяют реакции на пищу токсического и нетоксического характера. Нетоксические реакции на пищу могут быть результатом участия как иммунных, так и неиммунных механизмов, на что указывал еще в 1960-х гг. академик РАМН А.Д. Адо.

К ИПА следует относить реакции непереносимости пищевых продуктов, в развитии которых лежат иммунологические механизмы. Эти реакции могут протекать как по гуморальным, так и по клеточным механизмам аллергии, то есть с участием аллергических антител или сенсibilизированных лимфоцитов. Иммунологически опосредованная истинная ПА в зависимости от механизма развития делится на IgE- и не IgE-опосредованные реакции и ПА, протекающую по механизмам замедленной аллергии.

Неиммунологическая ПН нетоксического характера может быть обусловлена наличием врожденных и приобретенных ферментопатий или нарушением (недостаточностью или дефицитом) ферментных систем (например, непереносимость коровьего молока вследствие лактазной недостаточности), наличием в пищевых продуктах фармакологических и других примесей.

После употребления пищевых продуктов, содержащих в виде



примесей токсические вещества, могут развиваться токсические реакции. Клинические проявления этих реакций и степень их тяжести зависят от дозы и химических свойств токсических соединений, а не от вида пищевого продукта. Токсические примеси в продуктах питания могут быть как естественным компонентом пищи, так и образовываться в процессе приготовления пищи. Кроме того, токсины могут попадать в пищу при загрязнении или за счет токсического действия пищевых добавок.

К естественным компонентам пищи относятся натуральные токсины (в частности цианиды), которые содержатся в грибах, фруктах, ягодах, косточках фруктов (компот из вишни с косточкой, из абрикоса с косточкой). К токсинам, образующимся в процессе приготовления пищи, относятся, например, гемагглютинины, которые содержатся в недоваренных бобах. В плесени (в сырах, в плесени на хлебных злаках, крупах, сое) содержится афлатоксин, способный вызывать тяжелые побочные реакции после употребления таких продуктов. Примером токсинов, которые могут попадать в пищу при загрязнении, являются токсины морских водорослей, которыми питается рыба, моллюски и ракообразные. В этих водорослях содержатся PSP-токсин (paralytic shellfish poisoning) и DSP-токсин (diarrhetic shellfish poisoning), ответственные за развитие тяжелых системных неиммунологических реакций, которые ошибочно могут относиться к аллергическим реакциям на рыбу и морепродукты.

Токсические реакции могут отмечаться при употреблении продуктов с избыточным содержанием нитратов, нитритов, сульфатов. Кроме того, токсические реакции на пищу могут развиваться за счет присутствия в пище токсинов или бактерий, способных вызывать системные реакции, напоминающие шок (так называемый гистаминовый шок, например, массивное высвобождение гистамина при отравлении рыбой). Систем-

ные реакции могут развиваться при употреблении пищевых продуктов, содержащих химические примеси. Примером таких реакций могут служить головная боль, распространенные пятнистые высыпания и покраснение кожи, сердцебиение, одышка при употреблении кофе с избыточным содержанием кофеина.

Факторы, способствующие формированию ПА

Факторы, способствующие развитию пищевой аллергии, являются общими для взрослых и детей [4, 5]. Следует отметить, что при нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы аллергия к пищевым продуктам, поступающим в организм, не развивается.

К основным факторам, способствующим формированию пищевой аллергии, относятся атопический статус (генетически детерминированная предрасположенность к развитию аллергии); незрелость кишечника; временный дефицит секреторного компонента иммуноглобулина класса А (sIgA); факторы окружающей среды; чрезмерное воздействие антигенов на кишечник; иммуносупрессорное воздействие вирусных инфекций; раздражители кишечника, паразиты, желудочно-кишечный кандидоз, алкоголь.

Провоцирующими факторами развития ПА служат ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание; нарушение режима питания детей, выражающееся в несоответствии объема и соотношения пищевых ингредиентов весу и возрасту ребенка; сопутствующие заболевания ЖКТ, заболевания печени и желчевыводящих путей и др.

Нормальное переваривание и всасывание пищевых продуктов обеспечивается состоянием нейроэндокринной системы, строением и функцией ЖКТ, печени и желчевыводящих путей, составом и объемом пищеварительных соков, составом микрофлоры кишечника, состоянием местного

иммунитета слизистой кишечника (лимфоидная ткань, секреторные иммуноглобулины и так далее), а также другими факторами.

В норме пищевые продукты расщепляются до соединений, не способных вызывать аллергию (аминокислоты и другие неантигенные и неаллергенные структуры), а кишечная стенка является непроницаемой для нерасщепленных продуктов, которые обладают или могут обладать при определенных условиях аллергизирующей активностью или способностью вызывать псевдоаллергические реакции.

При воспалительных заболеваниях ЖКТ, недостаточности функции поджелудочной железы, ферментопатии, дискинезии желчевыводящих путей и кишечника и др. отмечается повышение проницаемости слизистой кишечника, способствующее избыточному всасыванию нерасщепленных продуктов и развитию ПА или псевдоаллергии. Беспорядочное питание, слишком редкий или чрезмерно частый прием пищи приводят к нарушению секреции желудка, развитию гастрита, гиперсекреции слизи и другим расстройствам, также способствующим формированию пищевой аллергии или псевдоаллергии.

На формирование повышенной чувствительности к пищевым продуктам белковой природы оказывают влияние не только количество принятой пищи и нарушения диеты, но и кислотность желудочного сока [6]. В экспериментальных исследованиях установлено, что с увеличением кислотности желудочного сока всасывание нерасщепленных белков уменьшается. Показано, что недостаток в пище солей кальция способствует повышению всасывания нерасщепленных белков.

Иммунные механизмы развития ПА

Полученные за последние годы сведения позволили конкретизировать некоторые представления о механизмах формирования ПА, однако до настоящего времени



Таблица. Наиболее распространенные пищевые добавки

Назначение	Происхождение	
	Искусственные	Естественные
Консерванты (антимикробные, антиокислители, стабилизаторы)	Нитраты, нитриты (E 249–252), бензоаты (E 211–219), искусственная лимонная кислота, антибиотики	Овес, рис, ячмень, хитины, лимонная кислота, натуральные салицилаты
Красители	Азокрасители (тартразин (E 102)), неазокрасители, красная кошениль (E 124), бриллиантовая чернь BN (E 151)	Куркума, шафран, амарант, бета-каротин
Загустители	Крахмал модифицированный	Желатин, инулин, крахмал, гумиарабик, гуаровая камедь, камедь рожкового дерева
Ароматизаторы (усилители вкуса)	Глутамат натрия	Корица, ваниль, мята, кардамон, мускатный орех, имбирь, лавровый лист, перец

механизмы формирования ИПА изучены недостаточно.

Сенсибилизация к пищевым аллергенам может произойти в разные периоды жизни пациента:

- внутриутробно через амниотическую жидкость, когда аллерген попадает в организм плода сквозь кожу, обладающую высокой проницаемостью, а также при глотательных или дыхательных движениях плода (попадание антигена в кишечник и дыхательные пути соответственно);
- в младенчестве и раннем детском возрасте;
- в детском и подростковом возрасте;
- у взрослых.

Аллергия к Пал в большинстве случаев развивается в младенческом возрасте и встречается как у детей с отягощенным, так и с неотягощенным аллергологическим анамнезом. Было установлено, что у детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом пик концентрации аллергенспецифических IgE (антител к пищевым аллергенам) обычно наблюдается в течение первого года жизни, а затем снижается, и в дальнейшем IgE-антитела к Пал не определяются. Материнские аллергенспецифические IgE не проникают через плацентарный барьер, но известно, что продуцировать такие антитела плод может уже на сроке 11 недель. Предполагают,

что основную роль в передаче аллергена плоду играют материнские антитела, принадлежащие к IgG. Эти антитела проникают через плацентарный барьер, неся пищевой аллерген в составе иммунного комплекса.

У детей с АЗ титр аллергенспецифических IgE к пищевым продуктам постоянно сохраняется и растет (часто он бывает очень высоким).

Имеются данные о том, что наличие высокого титра аллергенспецифических IgE к куриному белку у детей раннего возраста является маркером, позволяющим предсказать развитие в дальнейшем АЗ. В основе истинных аллергических реакций на пищевые продукты лежит сенсибилизация и иммунный ответ на повторное введение пищевого аллергена.

Наиболее изучена ПА, развивающаяся по механизму аллергических реакций 1-го типа (IgE-опосредованного). Для формирования ПА пищевой аллерген должен обладать способностью усиливать функцию Т-хелперов и угнетать активность Т-супрессоров, что приводит к усилению продукции специфических IgE-антител. Кроме того, аллерген должен иметь не менее двух идентичных детерминант, отстоящих друг от друга, связывающих рецепторы на клетках-мишенях с последующим высвобождением медиаторов аллергии.

При истинной ПА для развития аллергической реакции достаточно употребить очень небольшое количество пищевого продукта. Более того, степень тяжести аллергической реакции при ПА не зависит ни от количества (дозы) поступившего в организм продукта, ни от способа попадания его в организм. Известен случай, когда девушка, страдавшая аллергией на арахис, умерла после того, как ее поцеловал парень, пообещавший бутербродом с арахисовым маслом. Например, человек, страдающий аллергией к арахису, съев часть или целую конфету или печенье, содержащие «следы» арахиса, может погибнуть от анафилактического шока.

Иногда ПА может развиваться на некоторые пищевые добавки (ПД), особенно азокрасители (в частности, тартразин). В этом случае азокрасители выполняют роль гаптенных и, образуя комплексы с белками, например, с сывороточным альбумином, становятся полноценными антигенами, на которые в организме вырабатываются специфические антитела. Существование IgE к тартразину было продемонстрировано в экспериментах на животных, выявлялись они и у человека при использовании радиоаллергосорбентного теста (РАСТ). Кроме того, возможно развитие гиперчувствительности замедленного типа, проявляющейся в виде экземы, возникающей после употребления пищевых продуктов, содержащих азокрасители, бензилгидрокситолуол, бутилгидроксанизол, хинин и др.

В частности, установлено, что ПД могут индуцировать выработку фактора, тормозящего миграцию макрофагов, являющегося медиатором гиперчувствительности замедленного типа, что свидетельствует о развитии замедленных аллергических реакций на пищевые продукты, содержащие эти добавки.

Следует, однако, заметить, что в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании определяющая роль изотипов иммуноглобулинов (кроме IgE) иммунных



комплексов и клеточно-опосредованных реакций в механизме реакции на пищевые продукты не была доказана с достаточной убедительностью.

Ложные аллергические реакции на пищевые продукты (псевдоаллергия)

Чаще всего, примерно у 65–70% больных, непереносимость пищевых продуктов протекает по механизму псевдоаллергических реакций (ПАР) [7]. Механизмы развития ПАР, в отличие от истинной ПА, не связаны с нарушениями в системе иммунитета.

ПАР получили свое название в связи с тем, что, как и случаи истинной пищевой аллергии, они имеют четкую связь развития реакции с приемом пищи и одинаковые клинические проявления, но различаются совершенно иными механизмами их формирования. В реализации ПАР принимают участие те же клетки-мишени (тучные клетки, базофилы) и медиаторы, что и при истинной ПА (гистамин, лейкотриены, простагландины и другие цитокины и др.), но высвобождаются они из клеток-мишеней аллергии неспецифическим путем. Это возможно при прямом воздействии антигенов пищевого субстрата (без участия аллергических антител) на клетки-мишени или опосредованно, при активации антигеном ряда биологических систем (система комплемента, кининовая система и др.). Среди медиаторов, ответственных за развитие симптомов непереносимости при ЛПА, особая роль отводится гистамину.

Факторы, способствующие развитию ПАР на пищевые продукты

Развитию ПАР на пищевые продукты способствует ряд факторов:

- избыточное поступление в организм гистамина при употреблении (в том числе избыточном) пищевых продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами;
- избыточное образование гистамина и/или тирамина из пище-

вого субстрата путем синтеза кишечной флорой;

- повышенное всасывание гистамина и/или тирамина при функциональной недостаточности слизистой оболочки ЖКТ;
- избыточное образование тирамина при частичном дефиците тромбоцитарной моноаминоксидазы, что приводит к неполному разрушению эндогенного тирамина;
- повышенное высвобождение гистамина из клеток-мишеней;
- нарушение синтеза простагландинов и лейкотриенов.

При ПАР, в отличие от истинной ПА, имеет значение количество съеденной пищи, вызывающей реакцию, – чем оно больше, тем сильнее выражены клинические симптомы ПАР.

Наиболее часто ПАР развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами, таких как ферментированные сыры (рокфор промышленного производства, камамбер, бри, чеддер), кислая капуста, вяленая ветчина и говяжьи сосиски, ферментированные вина, свиная печень, консервированный тунец, филе и консервированная копченая икра сельди, маринованная сельдь, шпинат, томаты, пивные дрожжи и др.

Наиболее часто ПАР на рыбные продукты развиваются после употребления рыбы с высоким содержанием красного мяса, которое при приготовлении становится коричневым (например, рыба семейства скумбриевых – тунец, скумбрия, макрель) и содержит в мышечной ткани большое количество гистидина. В случаях неправильного хранения рыбы (охлаждения или замораживания с нарушением технологии этого процесса) гистидин под влиянием бактерий (*Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae*) превращается в гистамин. В ходе этого процесса образуется большое количество гистамина, который называют скомбротоксином, и именно он (то есть гистамин) вызывает скомбротоксическое отравление, похожее на аллер-

гическую реакцию: покраснение кожи, крапивница, рвота, боли в животе, диарея. Особенностью скомбротоксина является устойчивость к тепловой обработке: он не разрушается при варке, копчении, солении.

В последние годы отмечается рост частоты ПАР на примеси, обладающие высокой физической и биологической активностью (фторсодержащие, хлорорганические, сернистые соединения (в том числе пестициды), аэрозоли кислот, продукты микробиологической промышленности и др.), загрязняющие пищевые продукты.

Кроме того, нередко причиной развития ПАР на пищевые продукты является не сам продукт, а различные ПД, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета, обеспечивающие длительность хранения. ПД – это большая группа веществ, в которую входят добавки различного назначения: красители, ароматизаторы, антиоксиданты, эмульгаторы, ферменты, загустители, бактериостатические вещества, консерванты и др. Чаще всего используются консерванты, красители, загустители, ароматизаторы (табл.). К наиболее распространенным пищевым красителям относятся тартразин, обеспечивающий оранжево-желтое окрашивание продукта; нитрит натрия, сохраняющий красный цвет мясным продуктам, и др. Для консервации пищи применяют глутамат натрия, салицилаты, в частности, ацетилсалициловую кислоту и др. Среди ПД выделяют естественные и искусственные. Реакции на естественные ПД встречаются реже, чем на искусственные.

Одной из важнейших причин ПН является недостаточность ферментов, которая приводит к нарушению обмена и всасывания углеводов, белков и жиров. Примером нарушения всасывания и обмена углеводов является недостаточность лактазы – фермента, расщепляющего молочный сахар (лактозу). При недостаточности лактазы после употребления молока у пациента возникают повышенное газообразование



в кишечнике и жидкий стул. Кисломолочные продукты такими больными переносятся хорошо, поскольку в процессе молочнокислого брожения лактоза частично разрушается.

Другим примером заболеваний этого типа служит галактоземия – непереносимость галактозы. Галактоземия относится к наследственным ферментопатиям, передается по рецессивному типу наследования. В основе заболевания лежит нарушение превращения галактозы в глюкозу из-за отсутствия фермента галактокиназы, что приводит к накоплению фермента галактозо-1-фосфата, повреждающего ткань почек, печени, хрусталика глаза. Существует более мягкое течение галактоземии, имеющее единственный симптом – развитие катаракты.

Еще один пример – фруктоземия – редкое наследственное заболевание, связанное с отсутствием фермента, участвующего в обмене фруктового сахара – фруктозы. Клинические проявления (потливость, тошнота, рвота, иногда потеря сознания, иногда желтуха) возникают после приема пищи, содержащей фруктозу (фрукты, мед, тростниковый сахар).

К ПН, связанной с нарушением обмена веществ, относится и фенилкетонурия, или фенилпировиноградная олигофрения, – тяжелое заболевание, связанное с нарушением белкового обмена, при котором отсутствует фермент, необходимый для превращения аминокислоты (фрагмента белка) фенилаланина в тирозин. В крови пациента накапливаются фенилаланин и продукт его расщепления – финилпировиноградная кислота, вызывающие поражение головного мозга, приводящее к слабоумию.

В настоящее время болезнь научились выявлять с первых дней жизни ребенка (в родильных домах всем новорожденным проводят специальное обследование). Лечение заключается в исключении из рациона продуктов, содержащих фенилаланин (молоко, сыр, куриное мясо, яйца, белая рыба, хлеб,

рис, горох, фасоль, арахис, орехи, картофель, а также сахарозаменители).

Диагностика ПА

Принципы диагностики истинной ПА те же, что и для всех АЗ, и направлены на выявление причинно-значимых пищевых аллергенов, специфических аллергических антител или продуктов специфического взаимодействия антител с антигенами, а также на выявление реакций на пищевые продукты, протекающих по механизму гиперчувствительности замедленного типа. Диагностика ПА представляет большие сложности в связи с отсутствием единых методических подходов, унифицированных методов диагностики непереносимости пищевых продуктов, позволяющих выявить все многообразие механизмов, принимающих участие в реализации реакций гиперчувствительности к пищевым продуктам. При ИПА непереносимость продуктов сохраняется многие годы, часто всю жизнь, требует разработки индивидуальных элиминационных диет, влияет на трудоспособность и качество жизни пациентов. При ПАР непереносимость пищевых продуктов, как правило, развивается на фоне сопутствующих соматических заболеваний и требует иного алгоритма диагностики и лечения.

Для диагностики ИПА применяют методы специфического аллергологического обследования и оценки клинико-лабораторных данных. К специфическим методам аллергологического обследования, наиболее часто используемым в практической аллергологии, относятся кожные тесты, провокационные методы, методы выявления специфических IgE-антител к пищевым продуктам.

Кожные тесты являются высокоспецифичным и доступным методом диагностики ПА, протекающей по IgE-зависимому механизму. Однако следует иметь в виду, что у ряда больных возможны ложноположительные или

ложноотрицательные результаты, а у некоторых пациентов имеются противопоказания к использованию кожных тестов. Кроме того, информативная значимость размеров волдыря, свидетельствующего о реакции на те или иные пищевые аллергены, бывает различной [8].

Так, диагностически значимыми при ПА являются следующие размеры волдыря: коровье молоко – ≥ 5 мм; яйцо куриное – ≥ 4 мм; арахис – ≥ 6 мм; пищевые злаки – ≥ 3 мм; соя – ≥ 3 мм.

100%-ной положительной предиктивной значимостью у детей старше 2 лет обладают следующие размеры волдыря: коровье молоко – ≥ 8 мм, яйцо куриное – ≥ 7 мм, арахис – ≥ 6 мм.

100%-ной положительной предиктивной значимостью у детей в возрасте до 2 лет обладают следующие размеры волдыря: коровье молоко – ≥ 6 мм, яйцо куриное – ≥ 5 мм, арахис – ≥ 4 мм.

Основными показаниями для назначения лабораторных методов аллергодиагностики *in vitro* являются ранний детский возраст, высокая степень сенсибилизации пациента, непрерывное рецидивирующее течение заболевания без периодов ремиссии, невозможность отмены антигистаминных и других препаратов; поливалентная сенсибилизация, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования; резко измененная реактивность кожи (ложноположительный или ложноотрицательный результат при каждом тестировании), уртикарный дермографизм.

Основными преимуществами методов специфической аллергодиагностики *in vitro* являются безопасность для больного, информативность; возможность проведения исследования в случае, когда больной находится от аллерголога на большом расстоянии и в лабораторию доставлена лишь сыворотка крови; малое количество крови, необходимое для исследования.



Методы диагностики ПА *in vitro*

Для диагностики *in vitro* используются различные методы. К 1-му поколению относятся методы, направленные на регистрацию аллергенспецифических IgE-антител, циркулирующих в крови. Следует учитывать, что, поскольку продолжительность жизни свободных IgE не превышает нескольких дней, наибольшая достоверность результатов исследований *in vitro* достигается при анализе проб, отобранных в острой фазе АЗ.

Ко 2-му поколению относится ряд методов иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием колориметрического, флюориметрического и хемилюминесцентного способов регистрации результатов (планшетные методы).

К 3-му поколению относится полностью автоматизированное иммуноферментное определение аллергенспецифических IgE с применением хемилюминесцентного способа регистрации результатов. Различают следующие методы специфической диагностики *in vitro* при ПА:

- ✓ ИФА;
- ✓ РАСТ;
- ✓ множественный аллергосорбентный тест (МАСТ);
- ✓ САР-техника (метод ImmunoSAR от компании Phadia (Pharmacia Diagnostics), Швеция, отмечен Всемирной организацией здравоохранения как «золотой стандарт» аллергодиагностики);
- ✓ иммунохемилюминесцентный метод;
- ✓ тест антигенной стимуляции клеток (cellular allergen stimulation test, CAST);
- ✓ тест стимуляции базофилов FAST (flow-cytometric basophil stimulation test), цитометрический вариант теста стимуляции базофилов – FLOW-CAST;
- ✓ метод иммуноблота (основан на разделении белковых смесей в зависимости от их молекулярной массы, позволяет выявить аллергенспецифические антитела к различным белкам (аллергенам));
- ✓ реакция специфического высвобождения гистамина из ба-

зофилов периферической крови больного;

- ✓ определение уровня триптазы (фермент, выделяющийся при дегрануляции тучных клеток);
- ✓ реакция торможения миграции лейкоцитов;
- ✓ реакция бластной трансформации лейкоцитов;
- ✓ базофильный тест (тест Шелли) прямой и непрямой.

Информативность тестов *in vitro* зависит от возраста пациента, клинических симптомов ПА, спектра пищевых аллергенов.

Значимость уровня аллергенспецифических IgE к пищевым аллергенам

Изначально система классификации результатов уровня аллергенспецифических IgE была условной. Для сывороток крови пациентов с диагностированной аллергией было сформировано пять групп (классы от 0 до IV) – по мере возрастания титра IgE-антител и выраженности клинических проявлений заболевания. Затем для методов ИФА была принята методика определения концентрации специфических IgE в кЕ/мл по калибровочной кривой, построенной по результатам определения общего IgE (1 кЕ/мл = 0,001 мЕ/мл). Однако не все формы специфических IgE подчиняются законам этой калибровочной кривой, поэтому большинство производителей тестов для определения специфических IgE в дополнение к общей калибровочной кривой приводят первоначальные референсные значения специфических IgE к разным аллергенам. В ряде случаев эта задача решается самой лабораторией, выполняющей исследования. В норме уровень аллергенспецифических IgE в сыворотке крови не должен превышать 0,35 кЕ/л.

Пороговые уровни аллергенспецифических IgE к большинству пищевых аллергенов не установлены. Положительная предиктивная (прогностическая) значимость наличия аллергенспецифических IgE к пищевым аллергенам у детей раннего возраста составляет 40–60% [9].

Положительная предиктивная значимость наличия аллергенспецифических IgE для пищевых злаков составляет 60%, для сои – 37% [10, 11].

Результаты тестов *in vitro* можно считать информативными при содержании IgE к коровьему молоку – от 3,5 до 50кЕ/л (вероятность 90–95%), к яйцу куриному – $\geq 1,2$ –4 кЕ/л, арахису – $\geq 1,9$ –14кЕ/л (вероятность 90–95%), к пищевым злакам – ≥ 5 –19,6 кЕ/л, (если менее 5 кЕ/л – отсутствие клинически значимой ПА) (отрицательная предиктивная значимость), к сое – $\geq 9,3$ кЕ/л.

100%-ной положительной предиктивной значимостью у детей младше 2 лет обладают следующие уровни содержания аллергенспецифических IgE: к коровьему молоку – ≥ 5 кЕ/л, яйцу куриному – ≥ 2 кЕ/л, арахису – ≥ 4 кЕ/л [8].

Проблемы в оценке значимости результатов содержания общего IgE. Доступность и наличие отечественных и импортных тест-систем для определения IgE позволяют направлять больного на это исследование не только аллергологам-иммунологам, но и врачам других специальностей, что часто является причиной неправильной трактовки полученных результатов.

Повышенный уровень общего IgE не является однозначным маркером аллергической природы заболевания. Повышенный уровень общего IgE, даже при наличии положительного аллергологического анамнеза и клиники, не позволяет определить причину аллергии и выявить этиологически значимые аллергены.

Повышением общего IgE в сыворотке крови сопровождаются следующие заболевания:

- наличие скрытых вирусных или паразитарных инфекций (например, гельминтозы);
- некоторые формы первичных иммунодефицитов, например, гипер-IgE-синдром;
- бронхолегочный аспергиллез;
- IgE-миелома (неоплазия IgE-продуцирующих клеток);



- тимусная аплазия (синдром Ди Джорджи);
- синдром Вискотта – Олдрича и др.

Снижением уровня общего IgE в сыворотке крови сопровождаются некоторые прогрессирующие опухоли, а также атаксия-телеангиоэктазия.

Лечение ПА

Основными принципами лечения ПА являются комплексный подход и этапность в проведении терапии, направленные как на устранение симптомов аллергии, так и на профилактику обострений заболевания. Огромное значение имеет назначение адекватного рационального питания, соответствующего по объему и соотношению пищевых ингредиентов возрасту и массе тела больного и имеющимся у него сопутствующим заболеваниям, а также коррекция сопутствующих соматических заболеваний, прежде всего желудочно-кишечных (ферменты, пробиотики, энтеросорбенты и др.) [12, 13]. Особенности терапии и профилактики пищевой аллергии зависят от механизмов развития непереносимости пищевых продуктов, стадии и степени тяжести ее клинических проявлений, возраста больного, сопутствующих заболеваний и условий проживания пациента.

Лечебно-профилактические мероприятия при ПА включают следующие основные положения:

- ✓ элиминационная диета (полное исключение продукта) при ИПА;
- ✓ рациональное питание при ЛПА;
- ✓ фармакотерапия (симптоматическая терапия, базисная профилактическая терапия, лечение сопутствующих заболеваний);
- ✓ аллергенспецифическая иммунотерапия по показаниям;
- ✓ иммуномодулирующая терапия (при сочетании пищевой аллергии с иммунной недостаточностью);
- ✓ образовательные программы (обучение медицинских ра-

ботников, пациентов и их родственников в аллергошколе);

- ✓ профилактика (первичная, вторичная, третичная).

При истинной ПА применяются специфические и неспецифические методы лечения. Неспецифические методы или фармакотерапия направлены на устранение симптомов развившейся реакции и на профилактику обострений. Фармакотерапия, или медикаментозная терапия, при ПА назначается в острый период заболевания для устранения симптомов развившейся реакции, а также для базисной терапии с целью профилактики развития таких реакций. Важнейшее место в лечении АЗ занимают антигистаминные препараты (АГП), основным действием которых является блокирование H₁-рецепторов на мембранах клеток различных тканей. Они стали основными в арсенале ЛС при АЗ в середине прошлого века, после того как были доказаны гетерогенность гистаминовых рецепторов и ответственность рецепторов 1-го типа за развитие симптомов аллергии.

Выделяют три основные группы АГП, применяемых при ПА. К первой группе относятся препараты, блокирующие гистаминовые рецепторы (H₁-рецепторы), первого поколения (классические, или седативные) и препараты нового поколения (неседативные). Выделение некоторыми авторами антигистаминных препаратов 3-го поколения не является признанным в мировом сообществе аллергологов.

Во вторую группу антигистаминных препаратов входят средства, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин (гистаглобин, гистаглобулин и др.), назначаемые с профилактической целью. В настоящее время эти препараты применяются реже, так как для неспецифической терапии имеются не содержащие белок медикаменты, реже приводящие к развитию побочных эффектов. К третьей группе относятся препараты, тормозящие высвобождение гистамина из тучных клеток, такие

как кетотифен, кромолин-натрий и др.

К АГП первого поколения относятся хлорфенирамин, бромфенирамин, дифенгидрамин, прометазин, трипролидин, гидроксизин, азетидин и др.

К АГП второго поколения относятся акривастин, азеластин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, мизоластин, рупатадин. Особое место занимают производные хинуклидина (разработаны в лаборатории М.Д. Машковского) – хифенадин и сехифенадин, – которые сочетают свойства АГП первого и второго поколений.

Согласно последним международным рекомендациям Всемирной организации по борьбе с аллергией (World Allergy Organization, WAO) 2011–2012 гг. [14], для лечения аллергических реакций рекомендованы АГП второго поколения, поскольку они не оказывают значимого седативного, антихолинергического и кардиотоксического действия.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России появился новый АГП – рупатадин – пример полифункционального противоаллергического лекарственного средства. Рупатадин представляет соединение блокатора H₁-гистаминового рецептора нового поколения и антагониста фактора активации тромбоцитов (РАФ-антагонист). Препарат одинаково активно влияет как на раннюю, так и на позднюю стадии аллергической реакции, обеспечивая длительный клинический эффект.

Рупатадин в дозе 10 мг в сутки допускается принимать одновременно с азитромицином, флуоксетином и лоразепамом; во время лечения рупатадином допускается прием алкогольных напитков. Препарат не оказывает значимого негативного влияния на когнитивные или психомоторные функции (включая способность к вождению автомобиля). В ходе клинических и доклинических исследований не выявлено нежелательного действия рупатадина на сердечно-сосудистую систему. ●

XIV Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов
с международным участием

Питание и здоровье

В рамках Конгресса состоится VI Всероссийская
научно-практическая конференция детских диетологов

3–5 декабря 2012 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)



Национальная Ассоциация
Диетологов и Нутрициологов

Тематика Конгресса

- Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года
- Формирование здорового образа жизни и здорового питания граждан Российской Федерации
- Совершенствование организации и повышение качества диетологической помощи населению Российской Федерации
- Современные подходы к оптимизации диетического (лечебного и профилактического) питания в учреждениях здравоохранения
- Теоретические и прикладные аспекты изучения алиментарно-зависимой патологии: от науки к практике
- Внедрение новейших медицинских технологий диетического (лечебного и профилактического) питания в практику здравоохранения
- Повышение образовательного уровня врачей и медицинского персонала в области диетологии и нутрициологии
- Проблемные вопросы детской диетологии и нутрициологии
- Развитие инновационных технологий пищевой индустрии
- Международный Альянс национальных ассоциаций производителей диетических/пищевых добавок (International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations)
- Европейское общество по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)

К участию в работе Конгресса приглашены:

- Международный Союз наук о питании (International Union of Nutritional Sciences)
- Европейская Федерация ассоциаций диетологов (European Federation of the Associations of Dietitians)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Международный институт биологических наук (International Life Sciences Institute)

Регистрационный взнос

составляет 1500 руб. (НДС не облагается).
Информацию об условиях оплаты см. на сайте
www.congress-pitanie.ru

Тезисы

Правила оформления и условия публикации тезисов размещены на сайте www.congress-pitanie.ru.
Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 31.10.2012 г.

Постерная сессия

Условия участия в постерной сессии и правила оформления постеров см. на сайте
www.congress-pitanie.ru.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей продуктов питания, витаминов, биологически активных и пищевых добавок, пищевого сырья, промышленного оборудования и др.

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ – СВОБОДНЫЙ!

Дополнительная информация

Алексеева Ирина Александровна (научная программа Конгресса): Тел.: +7 (495) 698-5342, e-mail: alexeeva@ion.ru
Соколова Анна Георгиевна (постерная сессия): Тел.: +7 (495) 698-5226, факс: +7 (495) 698-5379, e-mail: sokolova@ion.ru
Карпинская Елена Александровна (тезисы): Тел./факс: +7 (495) 660-6004
Щербинина Ирина Владимировна (регистрационный взнос): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru
Макарова Татьяна Владимировна (выставка): Тел.: +7 (495) 517-7055, тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: mtv@mm-agency.ru
Свешникова Наринэ Вартановна (бронирование гостиницы): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru



Барьерные методы фармакотерапии аллергического ринита

Сегодня все большую популярность приобретает концепция, согласно которой важным звеном патогенеза аллергического ринита является нарушение защитных, или барьерных, функций слизистой оболочки носа. Как восстановить барьерную функцию слизистой оболочки полости носа? Какую тактику предпочесть для профилактики аллергического ринита? Как снизить лекарственную нагрузку и повысить приверженность лечению у больного с аллергическим ринитом? Эти и другие вопросы обсуждались на симпозиуме «Барьерные методы фармакотерапии аллергического ринита», прошедшем 25 сентября 2012 г. в рамках Межрегионального форума «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань).

Аллергенное трансбарьерное принуждение к аллергическому ответу



Профессор
И.С. Гушин

На сегодняшний день наиболее распространенным и популярным считается представление об аллергии как ненормальной реакции организма на безобидные вещества (аллергены)¹. Заведующий лабораторией ФГБУ «ГНЦ Институт иммуно-

логии» ФМБА России (Москва), вице-президент РААКИ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Игорь Сергеевич ГУШИН предложил рассмотреть суть аллергической формы реактивности с точки зрения основных патогенетических звеньев аллергического процесса, которые, в конечном счете, и приводят к клиническим проявлениям болезни. Аллерген, как и любой попавший в организм антиген, фрагментируется в макрофагах до упрощенных пептидов, которые представляются В-лимфоцитам и Th2-лимфоцитам (Т-хелперы 2-го типа), способствующим выработке аллергенспецифического иммуноглобулина Е (IgE). Образовавшись IgE-антитела фиксируются на имеющихся к ним очень высокое сродство специализированных

рецепторах (Fc-эпсилон-рецепторы 1-го типа), расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани. При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, происходит активация тучных клеток, в результате чего из них секретируются медиаторы (гистамин, простагландин D2, лейкотриены C4, D4, E4), фактор активации тромбоцитов, которые вызывают повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу ранней фазы аллергической реакции, проявляющейся уже через 20–30 минут после встречи с аллергеном. Помимо этого, высвобожденные медиаторы привлекают в зону аллергической реакции другие клетки-участницы – базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, кото-

¹ Blaser K. Role of T-cell subtypes in allergic inflammations // Chem. Immunol. Allergy. 2008. Vol. 94. P. xi–xv.



Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

рые активируются и секретируют провоспалительные медиаторы. Действие этих клеток и их медиаторов формирует позднюю фазу аллергической реакции, которая развивается через 3–6 часов после контакта с аллергеном. Поздняя фаза обуславливает поддержание аллергического воспаления в ткани, хронизацию процесса, формирование тканевой гиперреактивности.

«Подобную реакцию аллерген-специфической гиперчувствительности, представляющую собой аллергенраспознающий и аллергенэлиминирующий механизмы, никак нельзя считать “ненормальной реакцией”, – комментирует профессор И.С. Гуцин. – Еще в конце 70-х годов прошлого века я пришел к выводу, что измененная барьерная проницаемость для аллергенов представляет собой решающую форму предрасположения к аллергии, определяющую, “быть или не быть” аллергическому ответу». Позднее, благодаря данным многочисленных исследований, стало очевидно: нарушение

проницаемости эпидермального барьера, слизистых оболочек может привести к проникновению в организм аллергена, что может послужить первичным дефектом в патогенезе аллергической реакции. Например, повышенная проницаемость эпидермального барьера, как правило, связана с неблагоприятным воздействием окружающей среды или генетическими факторами. Она может быть связана с множественными локусами на хромосоме 1q21, где расположен эпидермальный локус, или с утратой функции гена филагрина. Доказано, что в сравнении со здоровыми лицами у индивидов с атопической предрасположенностью и больных атопическими заболеваниями проницаемость эпителиального барьера слизистой носа, бронхов, желудочно-кишечного тракта гораздо выше, а следовательно, острее проявления аллергического ответа.

«Таким образом, аллергия представляется нам как вынужденная реакция организма на поступление аллергенов в определенном

Аллергия представляется нам как вынужденная реакция организма на поступление аллергенов в определенном дозовом и временном режиме при несостоятельности барьерных систем организма, а значит, основные способы контроля аллергии должны быть направлены на восстановление барьера и устранение воздействия аллергена.

дозовом и временном режиме при несостоятельности барьерных систем организма. В этой связи основные способы контроля аллергии должны быть направлены на восстановление барьера и устранение воздействия аллергена, а также на переключение иммунного ответа на новый тип (АСИТ) и подавление активности важнейших медиаторов», – отметил в завершение своего выступления профессор И.С. Гуцин.

Значение защиты слизистой носа в терапии аллергического ринита

В начале своего доклада профессор кафедры аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва), д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА дала оценку медико-социальной значимости аллергического ринита (АР). Сегодня АР является самым распространенным в мире аллергическим заболеванием – им страдают порядка 615 млн человек. Наиболее уязвимы в отношении АР жители развитых стран: в США им болеют 10–30% взрослых и 40% детей, в Англии – 24% населения, в Германии – 13–19,6%, в России – 12–24%. В большей степени АР подвержены дети. Так, согласно данным ФГУ «ЦНИИОИЗ», в 2009 г. в на-

шей стране АР был диагностирован у 193,6 детей и подростков и у 50,5 взрослых на 100 тысяч населения.

АР существенно снижает качество жизни больных и провоцирует развитие таких заболеваний ЛОР-органов, как острый и хронический риносинусит, средний экссудативный отит, аллергический конъюнктивит. В последние годы доказана тесная связь АР с бронхиальной астмой (БА): у 40% больных АР выявляется БА, 80% пациентов с БА страдают АР. «Результаты исследования, проведенного на нашей кафедре, говорят о том, что у 98% больных атопической астмой имеется аллергический ринит», – подчеркнула докладчик. Таким образом, по степени распро-



Профессор
Н.М. Ненашева

странности, медико-социальной значимости, влиянию на здоровье и качество жизни больных проблема АР может считаться одной из самых актуальных.

Известно, что в основе лечения АР лежат элиминационные мероприятия и фармакотерапия. Однако, как показывают данные американского исследования (Allergies in America:



Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

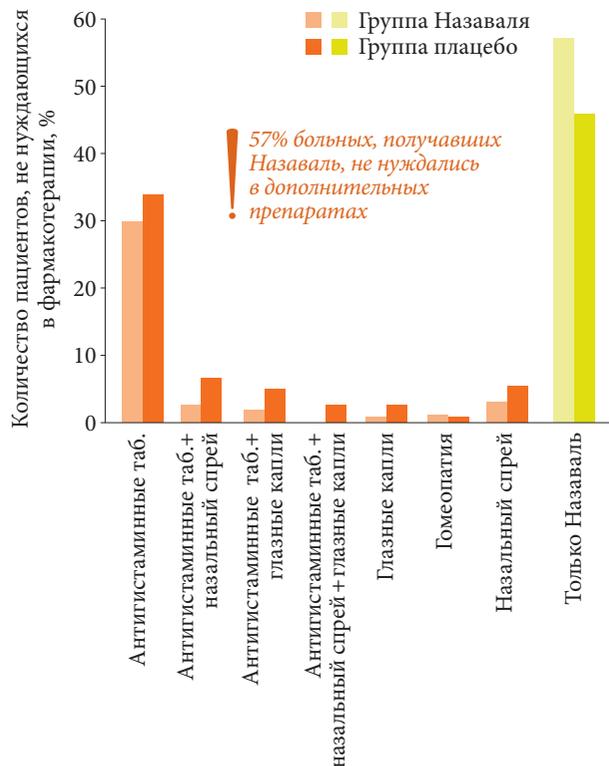


Рис. 1. Потребность в применении фармакотерапии аллергического ринита у пациентов с поллинозом на фоне приема Назаваль в сравнении с плацебо

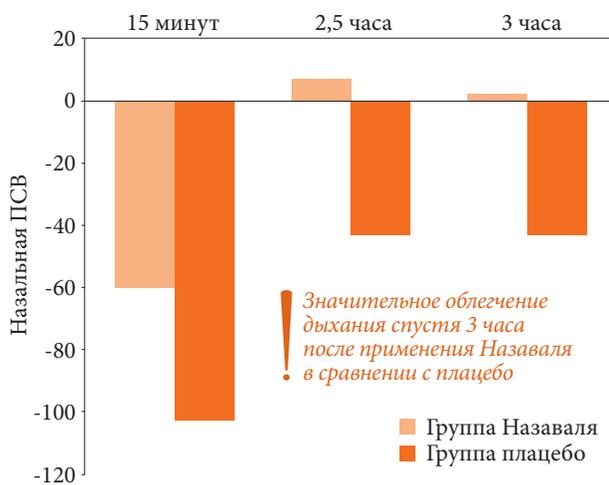


Рис. 2. Динамика назальной пиковой скорости выдоха (ПСВ) на фоне применения Назаваль и плацебо у здоровых добровольцев после провокации специфическим аллергеном*

* Адаптировано по [4].

a landmark survey of nasal allergy sufferers), проведенного в 2006 г. с участием 2500 больных АР, большинство пациентов проявляют низкую приверженность лечению. В ходе исследования были выявлены следующие причины, по которым пациенты с АР прекращали принимать лекарственные препараты: наличие побочных эффектов (25%), неспособность обеспечивать 24-часовую эффективность (32%), отсутствие эффекта (37%). Однако даже высококомплаентные пациенты не получают существенного облегчения симптомов на фоне традиционной медикаментозной терапии АР. Согласно результатам последних исследований, порядка 20% больных со среднетяжелой и тяжелой степенью АР продолжают страдать от недуга, несмотря на полное соблюдение режима фармакотерапии². «Видимо, нужно не просто купировать симптомы и последствия воспаления, а постараться предотвратить поступление аллергенов в организм с помощью создания барьера в слизистой оболочке носа, в чем может помочь Назаваль – микродисперсный порошок целлюлозы в спрее-дозаторе», – комментирует профессор Н.М. Ненашева.

Назаваль (продается в 50 странах по всему миру, в том числе с 2009 г. и в России) предназначен для защиты слизистой оболочки носа от контакта с поллютантами и аэроаллергенами, поэтому показан для профилактики АР. При контакте с любой влажной поверхностью, включая слизистую носа, частицы микроцеллюлозы абсорбируют воду и превращаются в гель, который выводится при помощи механизма мукоцилиарного клиренса. «Целлюлоза состоит из длинных полимерных цепей, которые скреплены внутримолекулярными связями. Посредством включения в ее состав гидрофильных групп

она постепенно разбухает и становится хорошо растворимым в воде полимером. Порошок попадает на слизистую оболочку носовых ходов, соединяется со слизью и образует прозрачный гелеобразный защитный слой, не мешающий дыханию и обонянию. Он выстилает носовую полость и служит барьером, препятствующим проникновению из воздуха в организм аэроаллергенов, поллютантов и других микрочастиц», – рассказывает профессор Н.Н. Ненашева.

Таким образом, Назаваль состоит только из натуральных компонентов, не оказывает системное действие, поэтому может использоваться у особых контингентов больных, в том числе у женщин в период беременности и кормления грудью. Назаваль не вызывает сонливости, не влияет на аппетит. Назаваль отличается быстрым началом действия – облегчение симптомов наступает в течение от 10 мин до 3 часов, а также уникальной системой дозирования, размещенной внутри флакона. Система позволяет впрыскивать точно отмеренную дозу микродисперсной целлюлозы, обеспечивая равномерное распределение порошка в полости носа. Средний размер микрочастиц целлюлозы составляет 118 мкм (от 5 до 500 мкм), что позволяет им проникать только в носоглотку, не достигая трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол. Рекомендованная дозировка – по одному впрыску в каждый носовой ход 3–4 раза в день.

Несмотря на то что Назаваль является медицинским изделием и не относится к фармакологическим препаратам, уже имеется обширный опыт клинических исследований, в которых изучалась эффективность этого препарата инертной целлюлозы для профилактики АР. В 2006 г. в Великобритании было проведено первое

² WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, Bousquet J., Anto J.M. et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL – GA²LEN – ARIA position paper // Int. Arch. Allergy Immunol. 2012. Vol. 158. № 3. P. 216–231.

³ Emberlin J.C., Lewis R.A. A double blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 2. P. 275–285.



Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

двойное слепое плацебоконтролируемое исследование применения Назавала для облегчения симптомов АР³. У 97 пациентов с поллинозом в течение 4 недель в период обострения заболевания оценивалась эффективность Назавала в сравнении с плацебо. Результаты исследования показали, что на фоне приема Назавала сокращалось применение фармакологических препаратов для лечения АР – 57% больных, получавших Назаваль, не нуждались в дополнительных препаратах (рис. 1).

В других двух двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием здоровых добровольцев изучались протекторные свойства Назавала при индуцировании симптомов АР провокационным тестом. Анализ результатов показал, что на фоне применения Назавала практически полностью прекращалось развитие симптомов АР, а значительное облегчение дыхания наступало уже через 3 часа после провокации специфическим аллергеном^{4,5} (рис. 2).

С 2009 г. в России также проведено достаточное количество исследований по изучению уникальных возможностей Назавала. Например, группа авторов (И.В. Сидоренко, Т.В. Захаржевская, В.К. Трескунов) в ходе открытого несравнительного исследования изучала эффективность и безопасность Назавала у 48 пациентов (25 взрослых и 23 ребенка) с персистирующим АР⁶. В ходе исследования было показано, что Назаваль уменьшает выраженность симптомов АР уже на первой неделе применения и улучшает качество жизни пациентов с АР более чем в 2 раза. Большинство

Таблица 1. Оценка эффективности и переносимости Назавала врачом и пациентами

Оценка эффективности врачом и пациентами			
Эффективность, %	Взрослые	Дети	Всего
Очень хорошая	45	38	41
Хорошая	50	62	57
Посредственная	5	–	2
Без эффекта	–	–	–
Оценка переносимости врачом и пациентами			
Переносимость, %	Взрослые	Дети	
Очень хорошая	95	87	
Хорошая	5	9	
Посредственная	–	4	
Плохая	–	–	
Описание нежелательных эффектов	Образование корочек в носу 4 первых дня терапии – 2 пациента, жжение в носу – 1 пациент	Жжение в носу – 1 пациент, зуд в носу, чихание в течение 1 часа после применения – 1 пациент	

врачей и пациентов оценили эффективность и переносимость Назавала как «очень хорошую» и «хорошую» (табл. 1).

Профессор Н.М. Ненашева ознакомила участников симпозиума с результатами одного из последних исследований – 2011 года, – в котором изучалась эффективность микродисперсного порошка целлюлозы в составе комплексной терапии у 30 пациентов, страдающих АР средней степени тяжести в стадии обострения⁷. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (10 человек) получала стандартную терапию (антигистаминные препараты II поколения группы цетиризина, сорбенты, топические глюкокортикостероиды), 2-я группа (20 человек) помимо основной терапии получала микродисперсный порошок целлюлозы (Назаваль) по 1 впрыску в каждый носовой ход 3 раза в день.

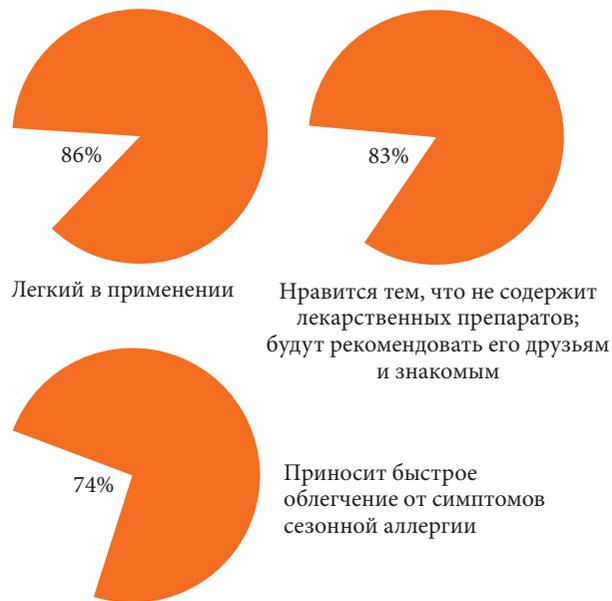


Рис. 3. Результаты опроса 190 пользователей Назавала*

* Источник: www.nasaleze.com.

⁴ Emberlin J.C., Lewis R.A. A double blind, placebo-controlled cross over trial of inert cellulose powder by nasal provocation with grass pollen to assess efficacy of the product in controlling the symptoms of hay fever // EAACI abstracts. Vienna, Austria, 2006. P. 370.

⁵ Emberlin J.C., Lewis R.A. A double blind, placebo-controlled cross over trial of cellulose powder by nasal provocation with Der p1 and Der f1 // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. № 10. P. 2423–2431.

⁶ Захаржевская Т.В., Сидоренко И.В., Трескунов В.К., Караулов А.В. Эффективность и безопасность назального спрея «НАЗАВАЛЬ» в профилактике и лечении персистирующего аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. 2009. № 5. С. 82–86.

⁷ Пенечко Е.М., Сизякина Л.П. Эффективность микродисперсного порошка целлюлозы в комплексной терапии больных интермиттирующим аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. 2011. № 3. С. 101–104.



Таблица 2. Динамика симптомов аллергического ринита у больных, получавших традиционную фармакотерапию без добавления и с добавлением Назавала

Симптомы, баллы	Стандартная терапия (до лечения)	Стандартная терапия (после лечения)	Стандартная терапия + Назаваль (до лечения)	Стандартная терапия + Назаваль (после лечения)
Ринорея	3,1 ± 0,3	1,7 ± 0,5*	3,2 ± 0,7	***0,7 ± 0,1**
Чихание	2,7 ± 0,9	1,7 ± 0,6	2,8 ± 0,5	***0,7 ± 0,3**
Зуд в носу	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,9 ± 0,2	***0,4 ± 0,1**
Заложенность носа	3,5 ± 0,8	1,5 ± 0,3*	3,3 ± 0,5	***0,6 ± 0,3**
Зуд глаз	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1
Першение в горле	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,4 ± 0,1	0,9 ± 0,3

* Отмечены статистически достоверные различия у больных, находящихся на стандартной терапии, по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,05$).

** Отмечены статистически достоверные различия у больных, находящихся на стандартной терапии с добавлением Назавала, по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,05$).

*** Отмечены статистически достоверные различия у больных, находящихся на стандартной терапии с добавлением Назавала, по сравнению с результатами стандартной терапии ($p < 0,05$).

Как видно из данных таблицы 2, в группе пациентов, находившихся на стандартной терапии, отмечалась положительная динамика в течении АР, но достоверно значимые изменения произошли к концу наблюдения только в таких симптомах, как ринорея и заложенность носа. Во 2-й группе улучшение состояния отмечалось уже к концу первой недели от начала приема микродисперсного порошка целлюлозы. Анализ результатов через 4 недели наблюдения показал, что редукция таких симптомов АР, как ринорея, чихание, зуд в носу и его заложенность, была в 2,5 раза более выраженной у пациентов, полу-

чавших Назаваль в дополнение к стандартной терапии, по сравнению с пациентами 1-й группы. При анализе результатов анкетирования (пациенты в начале и конце исследования заполняли анкету качества жизни больного АР) в группе, получавшей микродисперсный порошок целлюлозы, было выявлено статистически достоверное улучшение таких субъективных показателей, как виды деятельности, сон, общие симптомы, практические проблемы, носовые симптомы, эмоциональное состояние ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями). При этом в группе пациентов, находившихся на стандартной терапии, диагностически значимых изменений не произошло. Повышение качества жизни пациентов в группе Назавала свидетельствует об эффективности лечения при добавлении в состав комплексной терапии микродисперсного порошка целлюлозы. «Таким образом, на сегодняшний день существует большая доказательная база эффективности и безопасности Назавала в профилактике аллергического ринита, – констатировала профессор Н.М. Ненашева. – В начале своего доклада я приводила данные, свидетельствующие о невысокой

приверженности больных АР традиционной фармакотерапии. Применение Назавала позволит снизить лекарственную нагрузку на пациентов с АР и повысит их приверженность лечению». В подтверждение своих слов профессор Н.М. Ненашева привела данные опроса, проведенного среди 190 пользователей Назавала: 86% респондентов отметили удобство его применения, 83% среди преимуществ назвали то, что он не содержит лекарственных препаратов, 74% – то, что Назаваль быстро приносит облегчение симптомов сезонного АР (рис. 3).

В конце своего выступления профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что защита слизистой оболочки носа с помощью Назавала (микродисперсного порошка целлюлозы в спрее-дозаторе) обеспечивает дополнительный эффект в отношении профилактики АР, а в составе комплексной лекарственной терапии способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания и улучшению качества жизни больных. Преимуществом средства Назаваль является высокая безопасность и возможность его применения у детей, у беременных и кормящих женщин.

Защита слизистой оболочки носа с помощью Назавала обеспечивает дополнительный эффект в отношении профилактики аллергического ринита, а в составе комплексной лекарственной терапии способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания и улучшению качества жизни больных.



Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

Профилактика обострений аллергического ринита: выбор между фармакологическим воздействием и элиминационными мероприятиями

Аллергический ринит – иммуноглобулин-Е-опосредованное воспаление слизистой оболочки полости носа – относится к хроническим заболеваниям, характеризующимся низким качеством жизни больных. «Согласно данным многочисленных исследований, – говорит старший научный сотрудник отделения аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва), к.м.н. Светлана Михайловна ШВЕЦ, – качество жизни пациентов с АР страдает так же, как у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. АР негативно влияет на повседневную активность, работоспособность и академическую успеваемость, на психоэмоциональное состояние больных. Плохо контролируемые симптомы АР могут быть причиной бессонницы или сонливости. Так, 77% больных АР имеют проблемы со сном». Развитие АР происходит под воздействием ингаляционных аллергенов (пищевые практически не вызывают ринит!). Ингаляционные аллергены можно разделить на аллергены жилища (клещи домашней пыли и другие насекомые, перхоть домашних животных и др.) и аллергены окружающей среды (пыльца, плесень, профессиональные аллергены). Алгоритм ведения больных АР включает использование таких методов, как элиминация аллергена, фармакотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), а также обучение пациентов. С.М. Швец более детально остановилась на профилактике АР, которая подразделяется на первичную, вторичную и третичную профилактику. Первичная профилактика предполагает проведение мероприятий,

направленных на улучшение здоровья человека и общества в целом при отсутствии у индивидуумов признаков сенсибилизации (адекватное питание, физическая активность и эмоциональное благополучие, вакцинация против инфекционных заболеваний и охрана окружающей среды). В рамках вторичной профилактики пациентам, у которых имеются признаки сенсибилизации, но еще отсутствуют симптомы заболевания, проводят мероприятия по ранней диагностике АР и восстановлению нарушенного здоровья. Вторичная профилактика предполагает контроль за размножением клещей домашней пыли, обеспечение раздельного проживания пациента и домашних животных, выезд пациента в другую климатическую зону на период цветения причинно-значимых растений, заблаговременное, до начала обострения, применение рекомендованной терапии, раннее проведение АСИТ и другие мероприятия. Третичной профилактикой АР являются меры, направленные на уменьшение клинических проявлений, предупреждение отдаленных последствий и адаптацию пациентов к заболеванию. Традиционные элиминационные мероприятия достаточно трудоемки, требуют от пациента усердия и не всегда приводят к полному исчезновению симптомов болезни. Более того, элиминационные мероприятия значительно снижают качество жизни больного АР. В этой связи не удивительно, что больные АР демонстрируют низкую приверженность этому виду профилактики обострений заболевания. Согласно данным европейского исследования, в котором приняли участие 7000 больных АР



К.м.н.
С.М. Швец

из 10 стран Евросоюза, лишь 17% больных используют специальные постельные принадлежности, 15% отказались от ковров в доме, 28% чаще убираются в квартире, 22% держат окна закрытыми, 18% отказались от занятий на свежем воздухе, 25% – от контакта с домашними животными, 10% – от посещения друзей и родственников⁸. Учитывая, что нарушение барьерных функций (повышенная проницаемость) слизистой оболочки носа у больных АР является важнейшим звеном формирования аллергического ответа, докладчику представляется весьма перспективным применение микродисперсного порошка целлюлозы (Назаваль), механизм действия которого направлен на создание в полости носа естественного барьера, защищающего дыхательные пути от попадания аллергена на слизистую оболочку. Как следствие – Назаваль предотвращает развитие аллергической реакции. С.М. Швец ознакомила участников симпозиума с результатами исследования, проведенного в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России под руководством д.м.н., профессора Н.И. Ильиной, целью которого являлась оценка эффективности препарата целлюлозы растительного происхождения (Назаваль) у больных АР. В исследовании, которое проводилось вне сезона пыления, вошли 30 больных

⁸ Chivato T., Valovirta E., Dahl R. et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2012. Vol. 22. № 3. P. 168–179.

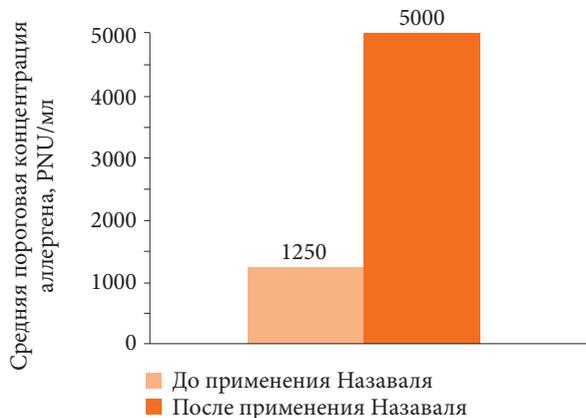


Рис. 4. Динамика пороговых концентраций аллергенов до и после применения Назавала

АР (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст – $28,5 \pm 2,9$ лет) со средней продолжительностью заболевания $10,7 \pm 2,5$ года (от 3 до 24 лет). Во время первого визита пациенту проводились измерение назального форсированного инспираторного потока (PNIF), провокационный назальный тест с тест-контрольной жидкостью (в случае отрицательного результата – повторное измерение PNIF) и провокационный назальный тест с дозированными причинно-значимыми аллергенами, начиная с минимального разведения 1/512, с постепенным повышением дозы аллергена до получения положительного результата (после нанесения каждой дозы аллергена повторно измеряли PNIF). Затем доза, на которую у больных отмечалась положительная реакция, фиксировалась. Во время второго визита

у участников исследования оценивалось исходное состояние и измерялся PNIF, проводилось впрыскивание Назавала по 1 дозе в каждый носовой ход. Спустя 20 минут после применения Назавала проводились провокационные назальные тесты со специфическим аллергеном до получения положительного результата с последующим измерением PNIF.

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность средства Назаваль: из 30 пациентов эффективность применения Назавала отмечена у 28 человек (93,3%), что проявилось статистически достоверным уменьшением назальной реактивности на причинно-значимый аллерген (рис. 4). Так, средняя пороговая концентрация аллергена при проведении провокационных назальных тестов исходно составила 1250 PNU/мл, а после применения Назавала – 5000 PNU/мл, при этом 4 пациента не отметили развития симптомов даже при провокации аллергеном в максимальной концентрации – 10 000 PNU/мл. Лучшие результаты были получены у пациентов с изолированной пыльцевой сенсибилизацией и легким течением ринита.

На основании результатов исследования эффективности препарата целлюлозы растительного происхождения (Назаваль) у больных АР докладчик делает следующие выводы:

- Назаваль в условиях провокации аллергеном обладает

профилактическим действием и предотвращает развитие аллергической реакции;

- эффективность средства выше у пациентов с сезонным аллергическим ринитом;
- Назаваль необходимо применять до начала и продолжать в течение периода контакта с причинно-значимым аллергеном;
- необходимо учитывать, что после каждого высмаркивания следует повторить впрыскивание препарата для возобновления образования защитного слоя;
- преимуществом Назавала является высокая степень безопасности, поскольку он содержит инертный натуральный мелкодисперсный порошок целлюлозы и не обладает системным действием, что позволяет назначать Назаваль детям, женщинам во время беременности и лактации.

«В ходе нескольких исследований^{8,9} были выявлены факторы, влияющие на восприятие больным препарата в форме назального спрея и в конечном счете определяющие приверженность больных АР лечению. Прежде всего, это эффективность, простота и удобство применения, отсутствие запаха, вкуса, раздражения слизистой оболочки носа и невысокая стоимость. Все эти характеристики в полной мере присущи Назавалу, поэтому он должен стать одним из самых востребованных медицинских средств у больных аллергическим ринитом», – отметила С.М. Швец.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, член-корреспондент РАМН, профессор И.С. Гущин акцентировал внимание врачей на механизме действия Назавала. Микродисперсный порошок целлюлозы, попадая на слизистую оболочку носа, создает естествен-

ный барьер, защищая дыхательные пути от аллергенов и других поллютантов, тем самым предотвращая развитие аллергического ответа. Данные зарубежных и российских исследований свидетельствуют о целесообразности использования Назавала для пре-

дупреждения развития клинических проявлений сезонного или интермиттирующего АР, а также уменьшения выраженности симптомов круглогодичного или персистирующего АР. Учитывая хорошую эффективность и высокий профиль безопасности Назавала, его можно рекомендовать для профилактики аллергического ринита. ☀

⁹ Gerson I., Green L., Fishken D. Patient preference and sensory comparisons of nasal spray allergy medications // J. Sens. Stud. 1999. Vol. 14. № 4. P. 491–496.

Настоящая защита от аллергии

Назаваль[®]
ЕСТЕСТВЕННЫЙ БАРЬЕР

спрей для носа,
уникальное
средство
для профилактики
и лечения
аллергического
ринита



www.nasaval.ru

Реклама

- Микродисперсный порошок целлюлозы образует прозрачный гелеобразный слой, который выстилает носовую полость и служит естественным барьером проникновению аэроаллергенов и поллютантов в организм, препятствуя развитию аллергической реакции
- Состоит только из натуральных компонентов
- Разрешен к применению у взрослых, детей и беременных женщин

ООО «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17
Тел.: (495) 933-38-30 (32), факс: (495) 933-38-31
E-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

Zambon
1996



Номер РУ: ФСЗ 2008/02844 от 13.08.2009
Информация для специалистов здравоохранения

**ВОЗМОЖНЫ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**



Литература

В.В. АРХИПОВ, Д.Е. АРХИПОВА

Применение глюкокортикостероидов в виде мелкодисперсных аэрозолей: в фокусе циклесонид

1. *Crompton G.K., Barnes P.J., Broeders M. et al.* The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. № 9. P. 1479–1494.
2. *Particle-Lung Interaction* / Ed. by P. Gehr, O. Heyder. New York – Basel: Marcel Dekker Inc., 2000. 802 p.
3. *Weibel E.R.* Design of airways and blood vessels considered as branching trees // *The Lung: Scientific Foundations.* 1991. Vol. 1. P. 711–720.
4. *Woolcock A.J.* Effect of drugs on small airways // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 5. Pt. 2. P. S203–S207.
5. *Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.C. et al.* Inflammation of small airways in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100. № 1. P. 44–51.
6. *Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G. et al.* Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990. Vol. 141. № 3. P. 584–588.
7. *Shi Y., Aledia A.S., Tatavoosian A.V. et al.* Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 3. P. 671–678.
8. *Yamaguchi M., Niimi A., Ueda T. et al.* Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 22. № 4. P. 326–332.
9. *Tsoukias N.M., George S.C.* A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics // *J. Appl. Physiol.* 1998. Vol. 85. № 2. P. 653–666.
10. *Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Clinical aspects of exhaled nitric oxide // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 4. P. 781–792.
11. *Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S. et al.* Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 18. № 4. P. 635–639.
12. *Berry M., Hargadon B., Morgan A. et al.* Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. № 6. P. 986–991.
13. *Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S. et al.* Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. № 4. P. 841–845.
14. *Brightling C.E., Gupta S., Gonen S. et al.* Lung damage and airway remodelling in severe asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. Vol. 42. № 5. P. 638–649.
15. *Kasahara K., Shiba K., Ozawa T. et al.* Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma // *Thorax.* 2002. Vol. 57. № 3. P. 242–246.
16. *Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al.* Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol. 104. № 2. P. 394–403.
17. *Cohen J., Postma D.S., Douma W.R. et al.* Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 3. P. 532–540.
18. *Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al.* Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respirat Mist Inhaler and pressurized metered dose inhalers // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 273–282.
19. *Laube B.L., Norman P.S., Adams G.K. 3rd.* The effect of aerosol distribution on airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 89. № 2. P. 510–518.
20. *Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J.* Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 172. № 12. P. 1497–1504.
21. *De Vries T.W., Rottier B.L., Gjaltema D. et al.* Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103. № 8. P. 1167–1173.
22. *Newman S., Salmon A., Nave R. et al.* High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. № 3. P. 375–384.
23. *Seale J.P., Harrison L.I.* Effect of changing the fine particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92. Suppl. A. P. 9–15.
24. *Nave R., Meyer W., Fuhs R. et al.* Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 18. № 6. P. 390–396.
25. *Nave R., Bethke T.D., van Marle S.P. et al.* Pharmacokinetics of [14C] ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects // *Clin. Pharmacokinet.* 2004. Vol. 43. № 7. P. 479–486.
26. *Rohatagi S., Luo Y., Shen L. et al.* Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide // *Am. J. Ther.* 2005. Vol. 12. № 3. P. 201–209.
27. *Allen D.B., Bielory L., Derendorf H. et al.* Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. № 3. Suppl. P. S1–S40.
28. *Derom E., Van De Velde V., Marissens S. et al.* Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 18. № 5. P. 328–336.
29. *Chapman K.R., Patel P., D'Urzo A.D. et al.* Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma // *Allergy.* 2005. Vol. 60. № 3. P. 330–337.
30. *Dahl R., Engelstätter R., Trebas-Pietras E. et al.* A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 8. P. 1121–1130.
31. *Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al.* Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 21. № 2. P. 264–275.
32. *Ukena D., Biberger C., Steinijans V. et al.* Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 20. № 5. P. 562–570.
33. *Boulet L.P., Drollmann A., Magyar P. et al.* Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. № 5. P. 785–794.
34. *Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H.T. et al.* Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. № 6. P. 1213–1220.
35. *Laube B.L.* The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy, and vaccination // *Respir. Care.* 2005. Vol. 50. № 9. P. 1161–1176.
36. *Van den Berge M., Arshad S.H., Ind P.W. et al.* Similar efficacy of ciclesonide versus prednisolone to treat asthma worsening after steroid tapering // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103. № 8. P. 1216–1223.
37. *Cripps A., Riebe M., Schulze M. et al.* Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers // *Respir. Med.* 2000. Vol. 94. Suppl. B. P. S3–S9.



Проводится

Правительством Москвы

VII МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

«БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»

XI МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«МИР БИОТЕХНОЛОГИИ - 2013»

МОСКВА, РОССИЯ

19 - 22 марта

2013

Новый Арбат, 36/9
(Здание Правительства
Москвы)

www.mosbiotechworld.ru

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА: ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ:

- «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ»,
- «ПРОБЛЕМЫ БИОБЕЗОПАСНОСТИ», «БИОЭТИКА»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА»
- Круглый стол «СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ»
- Круглый стол «БИОМЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА»
- Секция «ИММУННАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ В ФАРМАЦИИ»
- Секция «НАНОБИОТЕХНОЛОГИЯ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПЛАТФОРМЫ»
- Секция «БИОИНФОРМАТИКА»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ»
- Заседание в рамках секции «БИОТЕХНОЛОГИЯ РАСТЕНИЙ И ПОЧВЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ»
- Заседание в рамках секции «БИОТЕХНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ»
- Круглый стол «ЛЕСНАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ: ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К ИННОВАЦИЯМ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ПРОМЫШЛЕННОСТЬ»
- Заседание в рамках секции «БИОТЕХНОЛОГИЯ И АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ЭНЕРГЕТИКА»
- Секция «БИОКАТАЛИЗ И БИОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ»
- Секция «БИОГЕОТЕХНОЛОГИЯ»
- Секция «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЗАГРЯЗНЕНИЙ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»
- Секция «СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ»
- Секция «ИННОВАЦИИ, ФИНАНСЫ И БИЗНЕС»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМЫ БОЛЬШИХ ГОРОДОВ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ»

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СИМПОЗИУМЫ:

- «EURO-BIOTESH - МОДЕРНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ БИОТЕХНОЛОГОВ В СТРАНАХ СНГ В УСЛОВИЯХ БОЛОНСКИХ РЕФОРМ»
- «ЧЕРНОМОРСКАЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ: СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВО»

Принимать тезисы до 20 января 2013 .

Правила оформления на сайте:

<http://www.mosbiotechworld.ru/rus/pub.php>

Конкурс молодых ученых: условия участия на сайте:

<http://www.mosbiotechworld.ru/rus/konkurs.php>



Контакты: ЗАО «Экспо-Биохим-Технологии»

Телефон: (495) 645-78-70, 645-82-57

E-mail: aleshnikova@mosbiotechworld.ru, atv@biomos.ru, ser@biomos.ru, lpkrylova@sky.chph.ras.ru

Internet: www.mosbiotechworld.ru



Литература

38. *Thorsson L., Edsbäcker S.* Less variability in lung deposition of budesonide via Turbuhaler than of fluticasone via Diskus/Accuhaler and pMDI in adults // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. № 7. Suppl. P. A896.
39. *Martin R.J.* Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 109. № 2. Suppl. P. S447–S460.
40. *Granlund K.M., Asking L., Lindblad T. et al.* An in-vitro comparison of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol in dry powder inhalers // *Eur. Respir. J.* 2000. P. 16. Suppl. 31. P. 455s.
41. *Borgström L., Bondesson E., Morén F. et al.* Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. № 1. P. 69–73.
42. *Thorsson L., Edsbäcker S., Conradson T.B.* Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. № 10. P. 1839–1844.
43. *De Backer W., Devolder A., Poli G. et al.* Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 137–148.
44. *Newman S.P., Brown J., Steed K.P. et al.* Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices // *Chest.* 1998. Vol. 113. № 4. P. 957–963.
45. *Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E. et al.* Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers // *Chest.* 2002. Vol. 122. № 2. P. 510–516.
2. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: Медпресс-информ, 2002. 623 с.
3. Клинические рекомендации. Аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с.
4. *Луцк Л.В.* Аллергический ринит: проблемы, диагностика, терапия // *Лечащий врач.* 2002. № 4. С. 24–28.
5. *Brannan M.D., Seiberling M., Cutler D.L. et al.* Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996. Vol. 97. P. 198. Abstract 62.
6. *Corren J.* Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. № 4. Pt. 1. P. S144–S149.
7. *Berger W.E., Nayak A.S., Staudinger H.W.* Mometasone furoate improves congestion in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis // *Ann. Pharmacother.* 2005. Vol. 39. № 12. P. 1984–1989.
8. *Emberlin J.C., Lewis R.A.* A double blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 2. P. 275–285.
9. *Josling P., Steadman S.* Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Adv. Ther.* 2003. Vol. 20. № 4. P. 213–219.
10. *Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 466–476.
11. *Гуцин И.С., Курбачева О.М.* Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.

К.С. ПАВЛОВА, О.М. КУРБАЧЕВА Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России

1. *Гуцин И.С., Курбачева О.М.* Аллергенспецифическая иммунотерапия атопических заболеваний (Пособие для врачей). М., 2002. 32 с.
2. *Курбачева О.М.* Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллергенспецифической иммунотерапии: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2007. 198 с.
3. *Курбачева О.М., Павлова К.С., Шульженко А.Е.* Безопасность аллергенспецифической иммунотерапии // *Пульмонология.* 2006. № 2. С. 38–43.
4. *Akdis M., Schmidt-Weber C., Jutel M. et al.* Mechanisms of allergen immunotherapy // *Allergy Clin. Immunol. Int.* – J. World Allergy Org. 2004. Vol. 16. № 2. P. 65–69.
5. *Bousquet J., Lockey R., Malling H.J.* Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 102. № 4. Pt. 1. P. 558–562.
6. *Ozdemir C.* An immunological overview of allergen specific immunotherapy – subcutaneous and sublingual routes // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009. Vol. 3. № 5. P. 253–262.

Е.В. НАЗАРОВА, Н.И. ИЛЬИНА Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению

1. *Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А.* Аллергический ринит: Пособие для врачей. М.: ГНЦ Институт иммунологии, РААКИ, 2002. 68 с.

О.М. КУРБАЧЕВА, К.С. ПАВЛОВА Современные стратегии фармакотерапии бронхиальной астмы

1. *Bai T.R., Knight D.A.* Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences // *Clin. Sci. (Lond).* 2005. Vol. 108. № 6. P. 463–477.
2. *Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E.* The contribution of transforming growth factor-beta and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 208–229.
3. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2011 // www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
4. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
6. *Bousquet J., Clark T.J., Hurd S. et al.* GINA guidelines on asthma and beyond // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 2. P. 102–112.
7. *Kwok M.Y., Walsh-Kelly C.M., Gorelick M.H. et al.* National Asthma Education and Prevention Program severity classification as a measure of disease burden in children with acute asthma // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117. № 4. Pt. 2. P. S71–S77.
8. *Zhou J., Liu D.F., Liu C. et al.* Glucocorticoids inhibit degranulation of mast cells in allergic asthma via nongenomic mechanism // *Allergy.* 2008. Vol. 63. № 9. P. 1177–1185.
9. *Гуцин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998. 252 с.



Литература

10. *Derendorf H.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // *Respir. Med.* 1997. Vol. 91. Suppl. A. P. 22–28.
11. *Newman S.P., Busse W.W.* Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. № 5. P. 293–304.
12. *Цой А.Н.* Что определяет эффективность и безопасность применения ингаляционных ГКС в поддержании контроля над симптомами астмы // *Справочник поликлинического врача.* 2010. № 2. С. 37–43.
13. *Winkler J., Hochhaus G., Derendorf H.* How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004. Vol. 1. № 4. P. 356–363.
14. *Rossi G.A., Cerasoli F., Cazzola M.* Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 20. № 1. P. 23–35.
15. *Fink J.B., Rubin B.K.* Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education // *Respir. Care.* 2005. Vol. 50. № 10. P. 1360–1374.
16. *Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.C. et al.* Inflammation of small airways in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100. № 1. P. 44–51.
17. *Esposito-Festen J.E., Zanen P., Tiddens H.A., Lammers J.W.* Pharmacokinetics of inhaled monodisperse beclomethasone as a function of particle size // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 64. № 3. P. 328–334.
18. *Lindstroem M.* Particles in small airways: mechanisms for deposition and clearance. Thesis. Stockholm: Karolinska Institute, 2004. 52 p.
19. *Schüepf K.G., Jauernig J., Janssens H.M. et al.* In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 2. P. 225–235.
20. *Colice G.L.* The newly developed inhaled corticosteroid ciclesonide for the treatment of asthma // *Expert Opin. Pharmacother.* 2006. Vol. 7. № 15. P. 2107–2117.
21. *Rohatagi S., Appajosyula S., Derendorf H. et al.* Risk-benefit value of inhaled glucocorticoids: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective // *J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 44. № 1. P. 37–47.
22. *Bousquet J.* Introduction. Modulite: simplifying the changeover // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. Suppl. D. P. S1–S2.
23. *Henderson W.R. Jr.* Role of leukotrienes in asthma // *Ann. Allergy.* 1994. Vol. 72. № 3. P. 272–278.
24. *Figuroa D.J., Breyer R.M., Defoe S.K. et al.* Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. № 1. P. 226–233.
25. *Камаев А.В.* Клинические проблемы тяжести обострений и инвалидизации детей с бронхиальной астмой в крупном промышленном городе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 26 с.
26. *Kelloway J.S., Wyatt R.A., Adlis S.A.* Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. № 12. P. 1349–1352.
27. *Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles L. et al.* Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. № 2. P. 360–369.
28. *Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G. et al.* Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma // *J. Pediatr.* 1998. Vol. 133. № 3. P. 424–428.
29. *Ducharme F.M.* Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence // *BMJ.* 2002. Vol. 324. № 7353. P. 1545–1552.
30. *Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al.* Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.
31. *Holgate S., Casale T., Wenzel S. et al.* The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. № 3. P. 459–465.

**Т.М. ФИЛИМОНОВА, О.Г. ЕЛИСЮТИНА, О.В. ШТЫРБУЛ,
Д.Д. НИЯЗОВ, Е.С. ФЕДЕНКО**
**Атопический дерматит: современный взгляд
на проблему**

1. European Allergy White Paper, The UCB Institute of Allergy. 1997.
- 2.. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / Под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. М.: Фармарус принт, 2002. С. 24.
- 3.. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: Гэотар-Медиа, 2009. С. 436–456.
4. *Галямова Ю.А., Чернышева М.П.* Распространенность атопического дерматита среди детей Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии.* 2009. № 2. С. 122–123.
5. *Williams H., Flohr C.* How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. № 1. P. 209–213.
6. *Illi S., von Mutius E., Lau S. et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. № 5. P. 925–931.
7. *Novak N., Bieber T.* Allergic and nonallergic forms of atopic diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. № 2. P. 252–262.
8. *Stray-Pedersen A., Abrahamsen T.G., Frøland S.S.* Primary immunodeficiency diseases in Norway // *J. Clin. Immunol.* 2000. Vol. 20. № 6. P. 477–485.
9. *Wapenaar M.C., Monsuur A.J., Poell J. et al.* The SPINK gene family and celiac disease susceptibility // *Immunogenetics.* 2007. Vol. 59. № 5. P. 349–357.
10. *Bieber T.* Atopic dermatitis // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 14. P. 1483–1494.
11. *Weidinger S., Illig T., Baurecht H. et al.* Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. № 1. P. 214–219.
12. *Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al.* Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38. № 3. P. 337–342.
13. *Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. et al.* Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 2. P. 434–440.
14. *Brown S.J., Irvine A.D.* Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008. Vol. 27. № 2. P. 128–137.
15. *Хаитов Р.М.* Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2005. С. 142–144.



Литература

16. Огородова Л.М., Деев И.А., Деева Е.В. Атопический дерматит у детей: зона клинического контроля // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 6. С. 64–69.
17. Флуер Ф.С., Кудрявцева А.В., Прохоров В.Я. и др. Влияние энтеротоксинов *S. aureus* и epidermidis на течение атопического дерматита у детей // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 43–48.
18. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // Allergy. 2006. Vol. 61. № 8. P. 969–987.
19. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2005. Vol. 6. № 4. P. 328–340.
20. Leung D.Y.M. Role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis // Atopic dermatitis / Ed. by T. Bieber, D.Y.M. Leung. New-York: Marcel-Dekker, Inc., 2002. P. 401–418.
21. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venerol. 1980. Vol. 92. Suppl. P. 44–47.
22. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. 1993. Vol. 186. № 1. P. 23–31.
23. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Мазитова Л.П. Атопический дерматит у детей – проблемы и решения // РМЖ. 2006. Т. 14. № 19. С. 44–49.
24. Феденко Е.С. Системный подход в лечении атопического дерматита // Лечащий врач. 2003. № 3. С. 36–41.
25. Boguniewicz M., Schmid-Grendelmeier P., Leung D.Y. Atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 40–43.
26. Пампура А.Н., Смирнова М.О. Современные подходы к терапии атопического дерматита у детей // Лечащий врач. 2008. № 5. С. 57–62.
27. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. № 3. Pt. 2. P. S1–S53.
28. Adcock I.M. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions // Pulm. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 13. № 3. P. 115–126.
29. Rahman I., MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases // Thorax. 1998. Vol. 53. № 7. P. 601–612.
30. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases // Allergy. 2001. Vol. 56. № 10. P. 928–936.
31. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Клиническая эффективность мометазона фууроата в наружной терапии АД у подростков. Ретроспективный анализ // Российский аллергологический журнал. 2009. № 5. С. 65–69.
32. Kalavala M., Dohil M.A. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence // Am. J. Clin. Dermatol. 2011. Vol. 12. № 1. P. 15–24.
33. Wollenberg A., Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2010. Vol. 30. № 3. P. 351–368.
34. Гуцин И.С. Эпидермальный барьер аллергия // Российский аллергологический журнал. 2007. № 2. С. 3–16.
35. Nakagawa H., Etoh T., Yokota Y. et al. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis // Clin. Drug Invest. 1996. Vol. 12. P. 244–250.
36. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус принт, 2010. С. 196–197.
1. Cooper K.D. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation // J. Am. Acad. Dermatol. 1991. Vol. 25. № 1. Pt. 2. P. 166–174.
2. Kaplan A., Horakova Z., Katz S. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1978. Vol. 61. № 6. P. 350–354.
3. Sabroe R.A., Greaves M.W. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria // Arch. Dermatol. 1997. Vol. 133. № 8. P. 1003–1008.
4. Gaig P., Olona M., Munoz L.D. et al. Epidemiology of urticaria in Spain // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2004. Vol. 14. № 3. P. 214–220.
5. Kozel M.M., Sabroe R.A. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // Drugs. 2004. Vol. 64. № 22. P. 2515–2536.
6. Российский национальный согласительный документ. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. М.: Фармарус Принт Медиа, 2007.
7. Kaplan A. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. № 3. P. 465–474.
8. Marone G., Spadaro G., Palumbo C. et al. The anti-IgE/anti-Fcεpsilon-R1alpha autoantibody network in allergic and autoimmune diseases // Clin. Exp. Allergy. 1999. Vol. 29. № 1. P. 17–27.
9. Szczeklik A., Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 533. № 1–3. P. 145–155.
10. Anand M.K., Nelsen H.S., Dreskin S.C. A possible role for cyclooxygenase 2 inhibitors in the treatment of chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 111. № 5. P. 1133–1135.
11. Bircher A.J. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms // Eur. J. Dermatol. 1999. Vol. 9. № 8. P. 657–663.
12. Ozdemir O. Idiopathic (autoimmune) chronic urticaria // Allergy Asthma Proc. 2006. Vol. 27. № 5. P. 431–434.
13. Galadari I.H., Sheriff M.O. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis // Skinned. 2006. Vol. 5. № 4. P. 172–176.
14. Wedi B., Rapp U., Kapp A. Chronic urticaria and infections // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 4. № 5. P. 387–396.
15. Venzor J., Lee W.L., Huston D.P. Urtical vasculitis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2002. Vol. 23. № 2. P. 201–216.
16. Wedi B., Kapp A. Evidence-based therapy of chronic urticaria // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2007. Vol. 5. № 2. P. 146–157.
17. Kozel M.M., Sabroe R.A. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // Drugs. 2004. Vol. 64. № 22. P. 2515–2536.
18. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urtica // Allergy. 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
19. Zuberbier T., Ifflander J., Semmler C. et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness // Acta Derm. Venereol. 1996. Vol. 76. № 4. P. 295–297.
20. Diepgen T.L., Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // Pediatr. Allergy Immunol. 2002. Vol. 13. № 4. P. 278–286.
21. Simons F.E. H₁-antihistamines in children // Clin. Allergy Immunol. 2002. Vol. 17. P. 437–464.



Литература

22. Church M.K., Maurer M., Simons F.E. et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper // *Allergy*. 2010. Vol. 65. № 4. P. 459–466.
23. Golightly L.K., Greos L.S. Second generation antihistamines. Actions and efficacy in the management of allergic disorders // *Drugs*. 2005. Vol. 63. № 3. P. 341–384.
7. Лусс Л.В., Феденко Е.С. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Книга для врачей и их пациентов. М.: Фармарус Принт Медиа, 2008.
8. Hill D.J., Heine R.G., Hosking C.S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy // *Pediatr. Allergy Immunol*. 2004. Vol. 15. № 5. P. 435–441.
9. Пампура А.Н. Современные возможности диагностики пищевой аллергии у детей // *Российский аллергологический журнал*. 2007. № 5. С. 47–57.
10. Niggemann B., Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children // *Allergy*. 2005. Vol. 60. № 1. P. 104–107.
11. Palosuo K., Varjonen E., Kekki O.M. et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001. Vol. 108. № 4. P. 634–638.
12. Боровик Т.Э., Ревякина В.А., Макарова С.М. Современные представления о лечебном питании при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Доктор.Ру*. 2004. № 2. P. 2–8.
13. Боровик Т.Э., Ревякина В.А., Макарова С.Г. и др. Современная диетотерапия при аллергических заболеваниях у детей раннего возраста // *Российский аллергологический журнал*. 2006. № 1. С. 39–46.
14. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012: резюме / На русском языке под редакцией Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской. М.: Медицина-Здоровье, 2011. 12 с.

Л.В. ЛУСС

Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: подходы к диагностике, терапии и профилактике

1. Сидоренко И.В., Осипова Г.Л. Поллиноз. Серия: Аллергология для участковых врачей. М., 1996.
2. Данилычева И.В. Некоторые аспекты образа жизни больных поллинозом // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 4. С. 223–225.
3. Sicherer S.H. Clinical implications of cross-reactive food allergens // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001. Vol. 108. № 6. P. 881–890.
4. Crespo J.F., Rodriguez J. Food allergy in adulthood // *Allergy*. 2003. Vol. 58. № 2. P. 98–113.
5. Лусс Л.В. Пищевая аллергия // *Избранные лекции для практикующих врачей* / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова. М.: Общероссийский фонд Здоровье человека, 2002.
6. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985. 544 с.



XVII Съезд педиатров России
«Актуальные проблемы педиатрии»
Москва, 14 – 17 февраля 2013 года

К 250-летию создания государственной системы
охраны здоровья детей в России



Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»**, **II Евразийского форума по редким болезням** и **III Форума детских медицинских сестер**. Программа Съезда включает вопросы модернизации педиатрической службы, реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, педиатрического образования, неонатологии, комплексной реабилитации в педиатрической практике, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы, а также организационные вопросы деятельности Союза педиатров России.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Съезда — 14 февраля 2013 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- конкурса «**Детский врач 2012 года**» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);

- конкурса «**Детская медицинская сестра 2012 года**» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Съезда — 17 февраля 2013 года в Центре международной торговли (г. Москва, Краснопресненская наб., 12) будут подведены **итоги конкурса научных работ молодых ученых**.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 6 декабря 2012 г., тезисы для публикации — до 14 декабря 2012 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач 2012 года» и «Детская медицинская сестра 2012 года» — до 15 декабря 2012 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых — до 11 января 2013 г., регистрация участников школ — до 20 января 2013 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Съезде, Форумах, выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве:

8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93

8 (495) 967-15-66, 8 (495) 681-76-65

и на вэб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Съезда:

119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей РАМН

e-mail: orgkomitet@nczd.ru

20-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2013»

15 – 17 февраля 2013 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли

Параллельно с XVII Съездом педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», II Евразийским форумом по редким болезням и III Форумом детских медицинских сестер пройдет **20-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка — 2013»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

Лекарственные средства, медицинское оборудование, медтехника, лабораторное оборудование и приборы, медицинские инструменты, медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов, витамины, детское питание, средства по уходу за детьми, средства гигиены для женщин, контрацептивы, специализированные издания и литература.

Дополнительную информацию по вопросам участия

в Съезде и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 8 (495) 681-76-65

e-mail: zmir@sumail.ru

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	4070281070000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	3010181040000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Аллергология и иммунология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 4070281070000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 3010181040000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Аллергология и иммунология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 4070281070000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 3010181040000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Аллергология и иммунология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}



**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР®†**
**для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**

**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР®†**

**Инструкция для специалистов по медицинскому применению
лекарственного препарата СИНГУЛЯР®** / SINGULAIR®****

Торговое название: СИНГУЛЯР®.

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириносensитивных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРа один раз в сутки вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитами. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами. Дозировка для детей 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)

Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами. СИНГУЛЯР, в целом, хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки).

Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯРа влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15-85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР®1 назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература:

1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086-1096.
3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549-1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены
+СИНГУЛЯР® - зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, RESP-1044455-0017; 09.2012

Альвеско® экстрамелкодисперсный ИГКС для лучшего контроля астмы^{1,2}

- Пролечарство – активация в легких^{2,5}
- Высокая степень депозиции в мелких дыхательных путях^{2,4,5}
- Безопасный клинический профиль⁴
- Удобный режим дозирования (1 раз в сутки)^{3,4,6}



- **Альвеско® 160**
▶ 1 доза – 160 мкг
циклесонида
- **Альвеско® 80**
▶ 1 доза – 80 мкг
циклесонида

Сокращенная информация по назначению

Торговое наименование: Альвеско®. **Международное непатентованное название (МНН):** циклесонид. **Лекарственная форма:** аэрозоль для ингаляций дозированных, 40 мкг/распыление, 80 мкг/распыление, 160 мкг/распыление. **Показания к применению:** бронхиальная астма. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, возраст до 6 лет. **С осторожностью:** у пациентов с легочным туберкулезом в активной или хронической форме, у пациентов с бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями дыхательных путей. **Способ применения и дозы.** Альвеско® применяют только для пероральной ингаляции в течение длительного периода времени ежедневно. Дозируют индивидуально. **Побочное действие.** Нечасто (>1:1000 <1:100): тошнота, рвота*, неприятный вкус, ощущение раздражения и першения в горле, сухость слизистой оболочки полости рта и глотки, грибковые инфекции полости рта*, головная боль*, дисфония, кашель после ингаляции*, парадоксальный бронхоспазм*, экзема, кожная сыпь (* идентичный или более низкий процент по сравнению с плацебо). **Особые указания.** Альвеско® не показан для лечения астматического статуса или других острых эпизодов астмы. Врач должен постоянно наблюдать за ростом детей, принимающих глюкокортикостероиды длительное время. При парадоксальном бронхоспазме, появившемся непосредственно после ингаляции, терапия с Альвеско® должна продолжаться, если ожидаемый эффект выше, чем возможный риск. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выпуска рекламы: август 2012.

На правах рекламы

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ».
Адрес: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.
Т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625
www.nycomed.ru



Nycomed: a Takeda Company

1. Bjarnes L. Targeting small airways: a step further in asthma management. *Clin Respir J* 2011;5:131-135.
2. Derendorf H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Inhaled Ciclesonide. *Journal of Clinical Pharmacology* 2007;47:782-789.
3. Nave R. et al. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. *Journal of Asthma and Allergy* 2008;1:11-18.
4. Rossi G.A. et al. Safety of inhaled corticosteroids: Room for improvement. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2007;20:23-35.
5. Mutch E. et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1657-1664.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Альвеско.