



# Респираторная аллергия: просто о сложном

Понятие респираторной аллергии объединяет группу заболеваний аллергической природы с поражением различных отделов дыхательного тракта. Наиболее распространенными формами аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей считаются аллергический ринит и бронхиальная астма. Существенную роль в обострении респираторных проявлений аллергии играют вирусные инфекции, бактериальные и грибковые аллергены.

На симпозиуме, посвященном диагностике, лечению и профилактике респираторной аллергии, прозвучали доклады специалистов разных медицинских направлений – пульмонологов, иммунологов-аллергологов, отоларингологов. Эксперты проанализировали с научной и практической точки зрения эффективность, безопасность и целесообразность применения современных препаратов у пациентов с респираторными инфекциями на фонеотягощенного аллергологического анамнеза.



Профессор, д.м.н.  
А.В. Емельянов

Заведующий кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Александр Викторович ЕМЕЛЬЯНОВ в начале своего выступления отметил, что сопутствующие заболевания и вредные привычки, в частности курение, нередко затрудняют диагностику и ухудшают контроль течения бронхиальной астмы, повышают

## Коморбидные состояния при бронхиальной астме

потребность в лекарственных средствах. Как следствие – снижение приверженности пациентов терапии и увеличение ее стоимости.

К распространенным сопутствующим заболеваниям при бронхиальной астме относят прежде всего патологию верхних дыхательных путей – аллергический ринит, полипоз носа, синусит. Нередко имеют место дисфункция голосовых связок, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия), ожирение, сахарный диабет, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), психические расстройства (тревога, депрессия), респираторные инфекции и др. При тяжелой бронхиальной астме возрастает частота сопутствующих заболеваний, связанных с приемом системных глюкокортикостероидов (ГКС), – остеопороза, сахарного диабета,

язвенной и неязвенной диспепсии, катаракты. Не случайно в основе лечения тяжелой астмы лежит использование минимальных доз ГКС.

В популяционном исследовании с участием 42 236 пациентов из стран с низким и средним уровнем доходов населения (Китай, Гана, Индия, Мексика, Россия, Южная Африка) оценивали распространенность мультиморбидности, двух и более хронических заболеваний – бронхиальной астмы, ИБС, артрита, артериальной гипертензии, инсульта и нарушения зрения. Согласно полученным данным, заболеваемость у таких больных составила 54,2%. Мультиморбидность зарегистрирована в 21,9% случаев. Уровень мультиморбидности в России оказался максимальным – 34,7%, в Китае минимальным – 20,3%. Наименьший показатель мультиморбидности зафиксирован в странах с более высоким уровнем дохода. Результаты исследе-



## Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

дования показали также, что на фоне мультиморбидности снижаются работоспособность, качество жизни пациентов и возрастает частота депрессий. Вероятность развития мультиморбидности увеличивается с возрастом<sup>1</sup>.

В последние годы медицинским сообществом активно обсуждается тема сочетания аллергического ринита и бронхиальной астмы. По данным эпидемиологических исследований, 80–99% больных астмой страдают аллергическим ринитом. В свою очередь у 38–56% пациентов с ринитом отмечается бронхиальная астма.

Аллергический ринит относится к факторам риска развития астмы. Оба заболевания имеют ряд схожих признаков. Речь, в частности, идет об этиологической роли ингаляционных аллергенов, развитии IgE-зависимых реакций, высвобождении медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов и др.), активации и накоплении эозинофилов. Ряд биологических лекарственных препаратов, предназначенных для лечения бронхиальной астмы, эффективны в уменьшении выраженности симптомов сопутствующего ринита. При бронхиальной астме и аллергическом рините доказана эффективность ГКС, антилейкотриеновых препаратов, аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Говоря о схожести проявлений заболеваний, нельзя не сказать и о различиях. Так, нарушение структуры эпителия и утолщение базальной мембраны, наблюдаемые при бронхиальной астме, отсутствуют при аллергическом рините. Для последнего характерно наличие венозных синусоидов. При аллергическом рините доказана эффективность H<sub>1</sub>-блокаторов,

при бронхиальной астме – бета-2-агонистов.

J. Bousquet и соавт. изучали влияние нелеченого аллергического ринита на течение астмы. Показано, что в отсутствие терапии аллергического ринита у больных бронхиальной астмой возрастают частота ее обострения и количество обращений за неотложной медицинской помощью. Отмечается высокая частота госпитализаций, а также высокая потребность в назначении бета-2-агонистов короткого действия. Таким образом, нелеченый аллергический ринит негативно отражается на течении сопутствующей астмы<sup>2</sup>.

Результаты исследования последних лет подтверждают, что наличие ожирения у больных бронхиальной астмой ухудшает контроль заболевания, повышает риск обострений, способствует развитию воспаления дыхательных путей нейтрофильного типа и снижает чувствительность к ингаляционным ГКС. Существует ряд гипотез взаимосвязи между ожирением и астмой. Во-первых, ожирение способно нарушать механику дыхания при бронхиальной астме. Во-вторых, патогенетическое значение воспаления жировой ткани для развития бронхиальной астмы имеют медиаторы воспаления, продуцируемые жировой тканью. При ожирении повышается риск развития других заболеваний, в частности ГЭРБ, сахарного диабета, ночного апноэ. Так или иначе, эти факторы ухудшают течение бронхиальной астмы.

В США анализировали влияние снижения массы тела на течение бронхиальной астмы у пациентов с ожирением. Как показали полученные данные, лечение

ожирения улучшает контроль астмы и функцию легких, уменьшает выраженность симптомов и воспаление дыхательных путей. Следовательно, снижается частота госпитализаций, обращений за неотложной медицинской помощью. Исследователи отметили, что для достижения подобных эффектов показатель снижения массы тела должен быть не менее 10%<sup>3</sup>. Конечно, этого трудно достичь в реальной клинической практике. Поэтому лечение пациентов с ожирением и бронхиальной астмой остается чрезвычайно актуальной и сложной задачей.

Одним из опасных факторов риска развития и прогрессирования бронхиальной астмы является табакокурение. Доля курильщиков среди больных бронхиальной астмой составляет 25%, что сопоставимо с показателем распространенности курения в популяции в целом. Табакокурение ассоциируется с повышенным риском развития тяжелых форм заболевания, увеличением частоты обострений, ускорением прогрессирования, потерей контроля над бронхиальной астмой, снижением или отсутствием ответа на терапию ингаляционными ГКС. Среди курящих пациентов с бронхиальной астмой отмечаются высокая частота летальности, госпитализаций, более вероятное формирование малообратимой бронхиальной обструкции.

В российском исследовании изучали распространенность курения среди взрослого населения Санкт-Петербурга. На вопрос о курении положительно ответили 50,8% мужчин и 12,4% женщин (28,5% всей выборки). Из лиц мужского и женского пола, страдавших бронхиальной астмой,

<sup>1</sup> Arokiasamy P., Uttamacharya U., Jain K. et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? // BMC Med. 2015. № 13. P. 178.

<sup>2</sup> Bousquet J., Gaujris S., Kocavar V.S. et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected] // Clin. Exp. Allergy. 2005. Vol. 35. № 6. P. 723–727.

<sup>3</sup> Ulrik C.S. Asthma and obesity: is weight reduction the key to achieve asthma control? // Curr. Opin. Pulm. Med. 2016. Vol. 22. № 1. P. 69–73.



## Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

в табакокурении признались 35,2 и 18,5% соответственно (23,4% выборки)<sup>4</sup>.

Эффективность ингаляционных ГКС при лечении курящих пациентов с бронхиальной астмой снижается. Флутиказона пропионат у курильщиков менее эффективен, чем у некурящих больных бронхиальной астмой<sup>5</sup>.

В качестве возможных механизмов снижения чувствительности к ГКС у курящих больных бронхиальной астмой и пациентов с ХОБЛ рассматриваются:

- ✓ увеличение содержания нейтрофилов;
- ✓ уменьшение уровня эозинофилов;

- ✓ увеличение содержания цитокинов/медиаторов;
- ✓ изменение экспрессии рецепторов к ГКС;
- ✓ активация провоспалительных факторов транскрипции;
- ✓ повышение транскрипции воспалительных генов за счет уменьшения активности деацетилазы гистонов из-за окислительного стресса<sup>6</sup>.

Отказ от курения положительно влияет на течение астмы: улучшается контроль заболевания, уменьшается выраженность клинических симптомов, повышается качество жизни, чувствительность к ГКС<sup>7</sup>.

Несмотря на доказанное негативное влияние табачного дыма

на течение бронхиальной астмы и рекомендации врачей, многие пациенты не отказываются от вредной привычки. Ведение таких больных подразумевает индивидуальный терапевтический подход и использование комбинаций современных препаратов.

В заключение профессор А.В. Емельянов подчеркнул, что своевременная терапия сопутствующих заболеваний способна улучшить контроль астмы. Именно поэтому актуальной задачей практических врачей остается лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с бронхиальной астмой.



Профессор, д.м.н.  
А.В. Караулов

**З**аведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, член-корреспондент РАН Александр Викторович КАРАУЛОВ рассказал о современных иммуномодуляторах, применяемых при респираторных инфекциях у пациентов с аллергопатологией.

### Иммунитет и атопия

Как известно, респираторные инфекции часто наблюдаются у больных бронхиальной астмой. Причем тяжесть и длительность симптомов респираторных инфекций значительно выше таковых в популяции в целом. Контролировать аутоиммунные заболевания, а также влиять на их течение позволяют методы, основанные на модуляции иммунных реакций.

В развитии атопических болезней (бронхиальной астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и др.) участвуют как генетические, так и внешнесредовые факторы. К основным иммунным нарушениям при аллергопатологии относятся изменение соотношения Th<sub>2</sub>- и Th<sub>1</sub>-клеток, снижение активности Т-регуляторных клеток.

При аллергопатологии следует учитывать уровень антител аллергенспецифического IgE. Его общий уровень не всегда отра-

жает степень аллергопатологии. Сывороточный уровень общего IgE может быть в норме или повышен. Имеют место изменения цитокинового профиля. Не исключено снижение уровня интерферона гамма и повышение уровней интерлейкинов (ИЛ) 4 и 5. Важным критерием аллергопатологии остается эозинофилия. По данным отечественных исследований, основными изменениями в иммунном ответе у детей с аллергическими заболеваниями, ассоциированными с инфекцией, считаются снижение резервной функции фагоцитоза, нарушение дифференцировки иммунокомпетентных клеток и гиперпродукция маркеров активации (sCD4, sCD30, sCD95) – признаки эффекта негативной активации (активация Th<sub>2</sub>-лимфоцитов и супрессия Th<sub>1</sub>-ответа). У таких пациентов угнетается интерферонопродуцирующая активность лейкоцитов, повышаются уровни

<sup>4</sup> Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.П. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга // Аллергология. 2002. № 2. С. 10–15.

<sup>5</sup> Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // Thorax. 2002. Vol. 57. № 3. P. 226–230.

<sup>6</sup> Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24. № 5. P. 822–833.

<sup>7</sup> Polosa R., Thomson N.C. Smoking and asthma: dangerous liaisons // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 41. № 3. P. 716–726.



## Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

хемокинов, факторов миграции лейкоцитов в сыворотке, что говорит о выраженном воспалении в бронхах. При иммунологическом обследовании выявляются признаки функциональной недостаточности иммунной системы. Подтверждение тому – снижение уровней IgA и IgG в сыворотке крови и секреторных IgA<sup>8</sup>.

Защитные механизмы, составляющие основу мукозального иммунитета, подразделяют на врожденные и приобретенные. Нарушения в функционировании мукозального иммунитета чреваты развитием заболеваний инфекционной и аллергической природы. Развитие аллергического воспаления контролируется не только регуляторными клетками, но также цитокинами ИЛ-10 и трансформирующим фактором роста бета. Лиганды ряда рецепторов врожденного иммунитета контролируют развитие аллергического воспаления за счет индукции различных популяций регуляторных клеток.

По словам профессора А.В. Караулова, рецидивирующая инфекция препятствует контролю над симптомами аллергии даже на фоне проводимой стандартной терапии. Более трети детей с аллергопатологией можно отнести к группе часто болеющих острыми респираторными инфекциями, как правило сопровождающимися обострением основного заболевания.

Сегодня не вызывает сомнения необходимость использования препаратов, восстанавливающих нарушенный иммунный ответ, в первую очередь иммуномодуляторов. На фоне их применения снижаются частота и тяжесть

респираторных заболеваний. Кроме того, иммуномодуляторы применяют в целях профилактики осложнений. В настоящее время изучается роль препаратов данной группы с высоким профилем безопасности в контроле течения аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы.

К иммуномодуляторам, используемым в целях лечения и профилактики респираторных инфекций у детей, предъявляются следующие требования:

- ✓ высокий профиль безопасности и эффективности с точки зрения доказательной медицины;
- ✓ возможность применения в любом возрасте, при различных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести;
- ✓ хорошая совместимость с другими лекарственными средствами (антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, сердечно-сосудистыми и др.);
- ✓ возможность использования у пациентов с аллергическими заболеваниями.

Обратите внимание: предпочтение отдается препаратам, способным воспроизводить физиологические механизмы модуляции иммунитета<sup>9</sup>.

В клинической практике широко используют микробные (экзогенные) иммуномодуляторы, лизаты бактерий и синтетические аналоги экзогенных иммуномодуляторов микробного происхождения.

Иммуностимулирующие препараты на основе бактериальных лизатов повышают специфический и неспецифический иммунитет. В частности, препарат

бактериального происхождения ОМ-85 (Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом) выпускается в форме капсул и представляет собой лиофилизированный лизат бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*. ОМ-85 предотвращает развитие бактериальных осложнений острых респираторных инфекций, в том числе у детей с атопией за счет стимуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Усиление противoinфекционного иммунитета позволяет снизить риск обострения сопутствующей аллергопатологии и активность иммунного ответа, опосредованного Th<sub>2</sub> (IgE). Иммунорегуляторная эффективность лиофилизированного лизата бактерий ОМ-85 подтверждена в экспериментальных исследованиях. На фоне перорального применения ОМ-85 с одновременной сенсibilизацией к овальбумину снижается уровень как специфического, так и общего IgE. В образцах клеточек селезенки мышей экспериментальной группы выявлены повышенный уровень цитокинов Th<sub>1</sub>-профиля и пониженная концентрация цитокинов Th<sub>2</sub>-профиля<sup>10</sup>.

Лизат ОМ-85 уменьшает аллергическое воспаление и считается эффективным и безопасным в профилактике аллергических заболеваний у детей<sup>11</sup>.

Следует отметить роль иммуномодуляторов в терапии инфекций смешанной этиологии. Их использование в остром периоде инфекции позволяет усилить гуморальный (антибактериальный)

<sup>8</sup> Булгакова В.А. Оценка функциональной активности иммунокомпетентных клеток при атопической бронхиальной астме у детей // Иммунология. 2008. № 5. С. 284–289.

<sup>9</sup> Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 3. С. 72–76.

<sup>10</sup> Huber M., Mossmann H., Bessler W.G. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract ОМ-85-BV // Eur. J. Med. Res. 2005. Vol. 10. № 5. P. 209–217.

<sup>11</sup> Navarro S., Cossalter G., Chiavaroli C. et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways // Mucosal. Immunol. 2011. Vol. 4. № 1. P. 53–65.



## Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

иммунный ответ и тем самым оптимизировать работу иммунной системы. Как следствие – ускорение сроков выздоровления и предотвращение прогрессирования бактериальной суперинфекции. В ряде случаев этиотропная терапия острых респираторных инфекций неприменима, поскольку идентифицировать возбудителя невозможно, а этиотропные препараты не воздействуют на все значимые звенья патогенеза заболевания.

Однако выжидательная тактика у пациентов с атопией может обернуться обострением аллергического заболевания. Элиминации патогенов из организма, снижению вирусной и бактериальной нагрузки способствует своевременное назначение иммунотерапии. Завершая выступление, профессор А.В. Караулов еще раз обратил внимание аудитории на эффективность препаратов, модулирующих иммунную систему, в комп-

лексном лечении респираторных инфекций и аллергопатологии. Однако иммуномодуляторы с недоказанной эффективностью и безопасностью использовать не следует, равно как и применять их одновременно с препаратами, имеющими аналогичный механизм действия. В целях профилактики обострений и лечения аутоиммунных заболеваний иммуномодуляторы со стимулирующей активностью не назначают.



Профессор, д.м.н.  
А.Ю. Овчинников

### Аллергопатология верхних дыхательных путей. Место интраназальных ГКС

По словам заведующего кафедрой оториноларингологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессора, д.м.н. Андрея Юрьевича ОВЧИННИКОВА, до 80% больных аллергопатологией носа и околоносовых пазух страдают бронхиальной астмой. Распространенность аллергопатологии носа у пациентов с бронхиальной астмой достигает 40%<sup>12</sup>. Для обозначения клинических проявлений при патологии слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух в сочетании с бронхиальной астмой был предложен новый термин – ринобронхиальный комплекс. Полипозный риносинусит – одно из наиболее распространенных

хронических заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Нередко следствием полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой становятся более тяжелые поражения дыхательных путей, особенно в случае присоединения инфекции. Инфекционно-воспалительный процесс, возникший на неблагоприятном аллергическом фоне, приводит к формированию полипозно-гнойного риносинусита. Это заболевание негативно влияет на бронхолегочную систему. Гнойный воспалительный процесс в пазухах оказывает токсическое воздействие на другие структуры организма. Отсутствие нормального носового дыхания отрицательно сказывается на состоянии бронхолегочной системы. Под влиянием гнойного воспаления снижается иммунитет и развивается дополнительная сенсibilизация организма. К факторам, вызывающим обострение бронхиальной астмы и/или способствующим персистенции симптомов, относятся аллергены, загрязнение воздуха, респираторные инфекции, физическая нагрузка, изменения погоды, чрезмерные эмоциональные нагрузки, риносинусит и хирургическое вмешательство. Хирургическое

лечение ЛОР-органов при бронхиальной астме во многих случаях усугубляет бронхолегочный процесс, что может привести к возникновению бронхоспазма во время операции и в послеоперационном периоде. В клинической практике нередки ситуации, когда простая хирургическая манипуляция у пациента с бронхиальной астмой, например пункция верхнечелюстного синуса, требует реанимационных мероприятий. Именно поэтому инвазивное лечение больных астмой следует проводить после консультации с пульмонологом. Кроме того, необходимо разрабатывать методы щадящей хирургии для предотвращения ухудшения со стороны бронхолегочной системы и по возможности сокращать число оперативных вмешательств за счет увеличения эффективности консервативного лечения. Российские специалисты провели комплексные клиничко-инструментальные и лабораторные исследования 100 больных бронхиальной астмой в сочетании с полипозным риносинуситом, находившихся на стационарном лечении в отделении болезни уха, горла и носа Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. Методика обслед-

<sup>12</sup> Ревякина В.А. Аллергический ринит у детей. Рекомендации и алгоритмы при детском аллергическом рините. Научно-практическая программа. М., 2015.



## Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

дования пациентов включала стандартное оториноларингологическое обследование, рентгенографию и компьютерную томографию околоносовых пазух, цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа, бактериологическое исследование мазка слизистой оболочки из среднего носового прохода и верхнечелюстной пазухи, в том числе диагностику атипичной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции, исследование функции внешнего дыхания, ринопневмоманометрию. Больные проходили аллергологическое обследование и получали консультацию пульмонолога. В большинстве своем пациенты были в возрасте 40–60 лет. Бронхиальная астма средней степени тяжести отмечалась у 53% больных, легкой – у 29%, тяжелой – у 18%. Среди патогенетических вариантов бронхиальной астмы превалировал смешанный (атопическая и инфекционно-зависимая формы). По данным эндоскопического исследования, выраженность полипозного процесса третьей степени зафиксирована почти у половины пациентов. У большинства больных бронхиальной астмой разной степени тяжести наблюдался полипозно-гнойный риносинусит, что требовало хирургического лечения.

Следует отметить, что полипозно-гнойный риносинусит характеризуется не только клинически активной, но и латентной формой, и спектр возбудителей при этих двух формах различен (рис. 1).

На сегодняшний день применение интраназальных ГКС (Тафен назаль, Назонекс) признано золотым стандартом при аллер-

гическом рините и полипозном риносинусите. По данным ряда исследований, из всех ингаляционных ГКС будесонид (Тафен назаль) имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с высоким сродством с ГКС-рецепторами и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. Отличительными особенностями будесонида являются промежуточная липофильность, длительная задержка в ткани благодаря конъюгации с жирными кислотами и высокая активность в отношении ГКС-рецептора. Сочетание этих свойств определяет исключительно высокую эффективность и безопасность будесонида по сравнению с другими ингаляционными ГКС<sup>13</sup>. Будесонид депонируется и длительно удерживается в слизистой оболочке носа в виде эфиров жирных кислот. Последующее высвобождение из депо гарантирует пролонгированное противовоспалительное действие и высокую клиническую эффективность<sup>14</sup>.

Эфиры будесонида не адсорбируются и не попадают в системный кровоток. При длительном применении препарата (свыше пяти лет) не выявляются гистопатологические признаки повреждения носового эпителия. Даже после пяти лет использования препарата у детей в возрасте от шести лет концентрация кортизола в плазме не меняется, негативное влияние на развитие костной ткани отсутствует.

В 2010 г. в России было проведено многоцентровое открытое исследование эффективности и безопасности будесонида с участием свыше 6000 пациентов (из 14 горо-

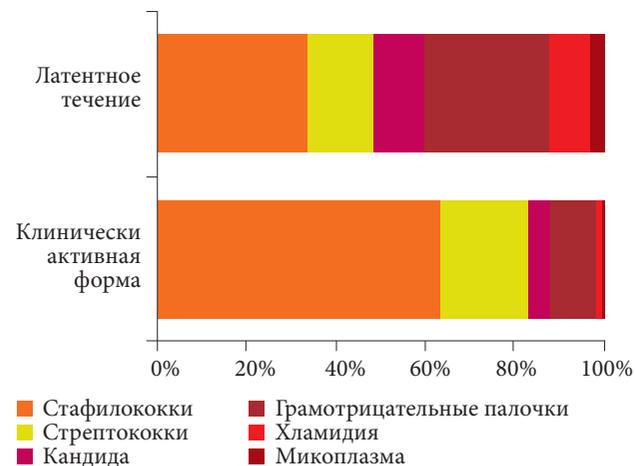


Рис. 1. Распределение микроорганизмов при полипозно-гнойном риносинусите

дов) с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом, неаллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, сочетанием этих нозологий<sup>15</sup>. Больным назначали будесонид в виде монотерапии и в сочетании с лоратадином. Частота побочных эффектов в разных регионах составила от 3 до 10%. Только в 0,44% случаев лечение было прекращено из-за нежелательных реакций, которые исчезали после отмены препарата и не требовали дополнительной терапии. В условиях реальной практики будесонид продемонстрировал эффективность и безопасность при широком спектре показаний.

Подводя итог, профессор А.Ю. Овчинников отметил, что лечебно-диагностический алгоритм терапии больных бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом должен включать комплексное обследование с участием оториноларинголога, пульмонолога и аллерголога.

<sup>13</sup> Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид) // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 22. С. 1515–1519.

<sup>14</sup> Княжеская Н.П., Вознесенский Н.А. Эффективность и безопасность ингаляционных и интраназальных глюкокортикостероидов: фокус на препаратах будесонида // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008. № 2. С. 46–50.

<sup>15</sup> Вознесенский Н.А., Поляков Д.П. Актуальные аспекты применения интраназальных глюкокортикостероидов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. № 1. С. 20–24.



Профессор, д.м.н.  
Т.Г. Маланичева

Доклад д.м.н., профессора кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, главного внештатного детского пульмонолога-эксперта г. Казани Татьяны Геннадьевны МАЛАНИЧЕВОЙ был посвящен методам терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита, предусматривающим использование препаратов, блокирующих рецепторы к лейкотриенам. Докладчик подчеркнула, что все большую популярность приобретают препараты с антилейкотриеновым механизмом действия. Это подтверждается международными и российскими согласительными документами, в частности национальной программой по лечению бронхиальной астмы у детей<sup>16</sup>. Аллергический ринит и бронхиальная астма – связанные между собой состояния, при которых поражаются дыхательные пути. Для обоих заболеваний характерно развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке. В назальном секрете и мокроте у больных обнаруживаются однотипные изменения, такие как эозинофильная инфильтра-

#### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: кому, когда, зачем

ция. Симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы коррелируют с ранней и поздней фазой аллергического ответа первого типа. К медиаторам воспаления относятся не только гистамин, простагландины, триптаза тучных клеток, цитокины, но и лейкотриены. Последние представляют собой группу производных 5-липоксигеназного механизма метаболизма арахидоновой кислоты. Лейкотриены относятся к семейству липидных медиаторов и в зависимости от химической структуры и биологической активности подразделяются на два класса: гидроксилькотриены и цистеиниловые лейкотриены (ЛТС<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>). Лейкотриены продуцируются эозинофилами, тучными клетками, базофилами и макрофагами.

Лейкотриены играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы и аллергического ринита. При этих заболеваниях наблюдается экспрессия лейкотриеновых рецепторов на клетках гладкой мускулатуры бронхов и лейкоцитах периферической крови. Лейкотриены – одни из основных медиаторов формирования хронического воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Спазм гладкой мускулатуры бронхов, вызываемый цистеиниловыми лейкотриенами, в 100–1000 раз мощнее спазма, вызываемого гистамином.

Цистеиниловые лейкотриены (ЛТС<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) участвуют в развитии бронхиальной и назальной обструкции, гиперреактивности и образовании воспалительного экссудата в дыхательных путях при бронхиальной астме благодаря основным механизмам:

- привлечению эозинофилов в дыхательные пути, сопровождающемуся повреждением эпителия и повышением бронхиальной реактивности;
  - повышению проницаемости микрососудов, приводящему к экссудации плазмы в бронхиальную стенку и просвет и формированию отека;
  - увеличению секреции слизи;
  - возникновению выраженного бронхоспазма, обусловленного констрикторным действием лейкотриенов на гладкомышечные клетки дыхательных путей.
- Кроме того, цистеиниловые лейкотриены могут способствовать гипертрофии и ремоделированию гладкой мускулатуры бронхов.

Для воздействия на разные звенья патогенеза бронхиальной астмы и аллергического ринита разработаны различные классы лекарственных препаратов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – первые за последние 20 лет препараты нового класса с селективным действием. Они либо блокируют, либо тормозят синтез цистеиниловых лейкотриенов.

Механизм действия антагонистов лейкотриенов определяется точкой их приложения: антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст) блокируют цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы первого типа, зилеутон тормозит 5-липоксигеназу. Эффект антагонистов рецепторов лейкотриенов выражается в уменьшении:

- ✓ привлечения эозинофилов в дыхательные пути;
- ✓ проницаемости сосудов;
- ✓ секреции слизи;
- ✓ проявлений бронхоспазма;
- ✓ гипертрофии и ремоделирования гладкой мускулатуры бронхов.

<sup>16</sup> РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет, 2015.



## Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

Как следствие, антагонисты цистеиниловых лейкотриенов оказывают противовоспалительное действие, подавляя клеточные и внеклеточные компоненты воспаления в дыхательных путях, вызываемого воздействием антигенов. Применение этих препаратов способствует снижению выраженности симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы в дневное и ночное время, предупреждает приступы астмы, вызванные антигенами, аспирином, физической нагрузкой и холодным воздухом.

Международный документ ARIA-2010 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму) рекомендует применять антилейкотриеновые препараты в базисной контролируемой терапии аллергического ринита любой степени тяжести наравне с  $H_1$ -блокаторами и ингаляционными ГКС.

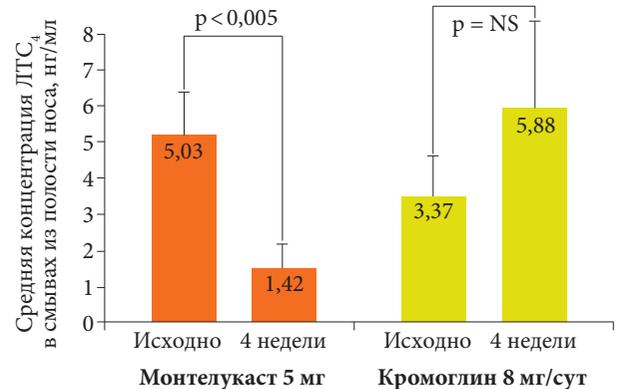
Основная цель лечения астмы – достижение и поддержание контроля над заболеванием. Антилейкотриеновые препараты успешно применяются в качестве основного средства базисной терапии при бронхиальной астме легкого течения и в сочетании с ГКС при более тяжелом течении. Одна из эффективных схем терапии бронхиальной астмы – низкие дозы ингаляционных ГКС и антилейкотриеновые препараты. Эффективность такой комбинации обусловлена тем, что данные лекарственные средства влияют на разные компоненты воспаления. Антагонисты цистеиниловых лейкотриенов блокируют синтез цистеинил-лейкотриенов, ингаляционные ГКС ингибируют стероидчувствительные провоспалительные медиаторы.

Монтелукаст – блокатор цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов эпителия дыхательных путей – предотвращает избыточное образование секрета в бронхах, отек слизистой оболочки дыхательных путей. В исследовании В. Volovitz и соавт. показано, что монтелукаст подавляет высвобождение лейкотриенов в дыхательных путях при бронхиальной астме (рис. 2)<sup>17</sup>.

Монтелукаст – первый пероральный препарат этого класса, который можно применять у взрослых и детей с двух лет. Терапевтический эффект монтелукаста достигается после первой дозы и поддерживается на протяжении 24 часов.

В экспериментальных исследованиях монтелукаст вызывал обратное развитие резистентных к ГКС структурных изменений в рамках индуцированного аллергеном ремоделирования дыхательных путей у мышей. Монтелукаст и ГКС дексаметазон угнетали транспорт эозинофилов в дыхательные пути и метаплазии бокаловидных клеток бронхов. Однако только монтелукаст снижал ранее увеличенную массу гладкомышечных клеток стенок бронхов, экспрессию рецептора цистеиниловых лейкотриенов первого типа, субэпителиальное отложение коллагена и фиброз<sup>18</sup>.

Добавление монтелукаста к базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы снижает количество обострений на 68%<sup>19</sup>. Докладчик отметила, что на сегодняшний день актуальна проблема лечения астмы у детей раннего возраста. Постановка диагноза бронхиальной астмы у таких пациентов – задача достаточно сложная.



Примечание. NS – различия недостоверны.

Рис. 2. Сравнительная эффективность монтелукаста в высвобождении лейкотриенов в дыхательных путях при бронхиальной астме

У детей выделяют следующие фенотипы бронхиальной астмы: вирусиндуцированную, аллергениндуцированную (атопическую), астму физического усилия и неаллергениндуцированную/неустановленную. При этом фенотипы часто сочетаются. Существенное влияние на фенотип могут оказывать сопутствующие заболевания. Вирусная инфекция – один из основных внешних факторов формирования и обострения астмы. Нельзя недооценивать и роль атипичных возбудителей – хламидийных и микоплазменных инфекций. Исходы обструкции у детей раннего возраста зависят от факторов риска развития бронхиальной астмы, частоты респираторных инфекций, генетического полиморфизма экспрессии генов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов относятся к первой медиаторспецифической терапии бронхиальной астмы. В настоящее время подтверждена клиническая эффективность монтелукаста при различных формах бронхиальной астмы,

<sup>17</sup> Volovitz B., Tabachnik E., Nussinovitch M. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. № 6. P. 1162–1167.

<sup>18</sup> Henderson W.R., Chiang G.K., Tien Y.T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 173. № 7. P. 718–728.

<sup>19</sup> Borderias L., Mincewicz G., Paggiaro P.L. et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. № 4. P. 721–730.

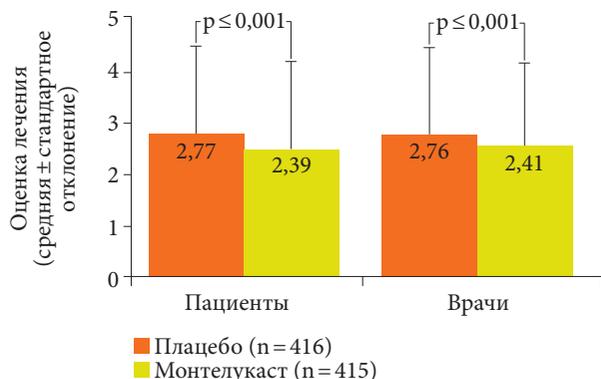


Рис. 3. Влияние монтелукаста на общую оценку симптомов аллергического ринита и качество жизни пациентов

в том числе у детей. Результаты исследований показали, что монтелукаст положительно влияет на все симптомы астмы у детей (кашель, свистящее и затрудненное дыхание), а также уменьшает ограничение деятельности<sup>20</sup>.

При использовании монтелукаста в течение двух дней у детей в возрасте от шести до 14 лет с бронхиальной астмой отмечалось статистически значимое уменьшение бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой<sup>21</sup>.

В клиническом исследовании с участием пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом на фоне применения монтелукаста улучшались общая оценка симптомов аллергического ринита и качество жизни пациентов (рис. 3)<sup>22</sup>.

Профессор Т.Г. Маланичева констатировала, что препараты монтелукаста (Монтелар, Сингулар) показаны для длительного лечения, могут применяться в монотерапии, а также в комбинации с ГКС при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме.



Профессор, д.м.н.  
Н.С. Татаурицкова

**Эффективная коррекция аллергических воспалений. Контроль глазных и назальных симптомов при аллергическом рините**

дом увеличивается на 5–6%<sup>23</sup>. Ведущее место в структуре аллергических болезней занимает аллергический ринит, характеризующийся IgE-зависимым мукозальным воспалением в ответ на контакт с аллергеном. Аллергический ринит ассоциирован с аллергическим конъюнктивитом и бронхиальной астмой.

Основные задачи лечения аллергического ринита – достижение контроля над аллергическим воспалением и индукция толерантности. Согласно последним международным документам, в частности консенсусу PRACTALL, критериями контроля аллергического ринита служат отсутствие симптомов (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, назальный затек), нарушение сна и дневной активности (учеба, работа, занятия в свобод-

ное время). Объективные измерения, характеризующие контроль воспаления при аллергическом рините, включают нормальные показатели назальной пиковой скорости вдоха, теста «дыхание с закрытым ртом» и тестов для оценки нормальной назальной проходимости. Для достижения контроля заболевания предусмотрена ступенчатая терапия аллергического ринита. Каждая из них предусматривает фармакологические варианты лечения в зависимости от выраженности симптомов аллергического ринита<sup>24</sup>.

Фармакотерапия аллергического ринита направлена прежде всего на эффективный контроль мукозального воспаления. Использование интраназальных ГКС, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов в комплексе или монотерапии на

<sup>20</sup> Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 3. E48.

<sup>21</sup> Hallstrand T.S., Moody M.W., Aitken M.L., Henderson W.R. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116. № 3. P. 586–593.

<sup>22</sup> Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 10. P. 1549–1558.

<sup>23</sup> Eder W., Ege M.J., von Mutius E. The asthma epidemic // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 21. P. 2226–2235.

<sup>24</sup> Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // Allergy. 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.



## Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

разных этапах лечения аллергического ринита позволяет контролировать симптомы заболевания и предупреждает развитие осложнений.

В ряде случаев аллергический ринит сопровождается глазной симптоматикой – зудом, покраснением и слезотечением. Глазные симптомы при аллергическом рините могут быть вызваны прямым контактом с аллергеном (IgE-зависимая аллергическая реакция) или рефлекторным механизмом (назоокулярный рефлекс)<sup>25</sup>.

По данным зарубежных исследователей, у 71,4% больных аллергическим ринитом наблюдаются одновременно и назальные, и глазные симптомы. При этом качество жизни пациентов значительно снижается<sup>26</sup>.

У 20–25% больных отмечаются аллергические конъюнктивиты. У большинства пациентов первые проявления аллергии начинаются в детстве. Второй пик заболеваемости приходится на постпубертатный период (18–35 лет).

Среди аллергических заболеваний глаз известны такие формы, как сезонный и круглогодичный аллергический конъюнктивит, весенний и атопический кератоконъюнктивит, гиганто-папиллярный конъюнктивит. Самым распространенным считается сезонный и круглогодичный аллергический конъюнктивит.

Ключевая точка аллергического ответа – тучные клетки. В конъюнктиве глаза их около 50 млн. Тучные клетки конъюнктивы играют важнейшую роль в патогенезе аллергических конъюнктивитов. Они продуцируют медиаторы воспаления на ранней и поздней фазе аллергической реакции. Основной посредник аллергического воспа-

ления – гистамин. Он отвечает за формирование всей картины острой аллергической реакции: развитие зуда, покраснение глаз и отек конъюнктивы, появление серозно-слизистого отделяемого, обильное слезотечение.

Рациональный подход к лечению аллергического ринита с глазной симптоматикой и аллергического конъюнктивита включает элиминационные мероприятия, рациональную фармакотерапию и АСИТ. Современные препараты для лечения аллергических заболеваний должны эффективно контролировать аллергическое воспаление, устранять симптомы аллергии на продолжительное время. Обязательные требования к противоаллергическим препаратам – безопасность, отсутствие нежелательных реакций после приема, наличие доказательной базы и возможность использования в раннем детском возрасте.

К фармакологическим средствам контроля аллергического воспаления при аллергическом рините с глазной симптоматикой относят  $H_1$ -блокаторы (системные и местные), мембраностабилизирующие препараты, ГКС локального действия, препараты кромоглициевой кислоты и антилейкотриеновые препараты.

Препаратами номер один для контроля аллергического воспаления признаны антигистаминные средства, или  $H_1$ -блокаторы. Как известно,  $H_1$ -рецепторы опосредуют положительную секрецию IgE. Основным механизмом действия  $H_1$ -блокаторов – конкурентное ингибирование  $H_1$ -рецепторов.

Олопатадин (Опатанол) благодаря двойному механизму действия позволяет эффективно контролировать аллергическое воспаление. Он блокирует  $H_1$ -

рецепторы к гистамину, обеспечивая быстрое уменьшение симптомов острого аллергического конъюнктивита, и стабилизирует мембраны тучных клеток, обеспечивая эффективность при долгосрочном контроле. Олопатадин эффективно воздействует на клинические симптомы аллергического конъюнктивита (зуд и покраснение). Сравнительные исследования клинической эффективности олопатадина гидрохлорида 0,1% и кетотифена фумарата при аллергическом конъюнктивите показали преимущество олопатадина.

Олопатадин рекомендован в качестве вспомогательного средства для контроля аллергического воспаления и уменьшения выраженной клинической симптоматики в комплексе с системными  $H_1$ -блокаторами. Следует учитывать, что по клиническим показаниям необходимо ограничиться использованием только локальных лекарственных средств, без  $H_1$ -блокаторов системного действия.

### Заключение

**Р**ациональное применение в комплексной терапии аллергических заболеваний респираторного тракта современных препаратов разнонаправленного действия (противовоспалительных, антилейкотриеновых, мембраностабилизирующих, иммуномодулирующих и антигистаминных) позволяет контролировать состояние пациентов с аллергией и купировать основные симптомы заболевания. При этом необходимо учитывать возможный вклад инфекционного фактора в развитие аллергической патологии и сопутствующих заболеваний. ●

<sup>25</sup> Berger W., Abelson M.B., Gomes P.J. et al. Effects of adjuvant therapy with 0.1% olopatadine hydrochloride ophthalmic solution on quality of life in patients with allergic rhinitis using systemic or nasal therapy // Ann. Allergy Asthma. Immunol. 2005. Vol. 95. № 4. P. 361–371.

<sup>26</sup> Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J. et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe // Allergy. 2007. Vol. 62. Suppl. 85. P. 17–25.