

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

аллергология и иммунология  
№2, 2018



*Ambrosia  
artemisiifolia*

№

17

Из первых уст:  
профессор Л.В. ЛУСС  
о глобальной стратегии  
профилактики и лечения  
аллергических  
заболеваний  
и иммунопатологии

4

Возможности  
аллергенспецифической  
иммунотерапии  
в профилактике  
бронхиальной астмы

28

Бронхообструкция:  
тактика ведения детей  
раннего возраста

40



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,  
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6  
Тел. (495) 518-31-09, [www.adair.ru](http://www.adair.ru)

23-24 НОЯБРЯ 2018  
МОСКВА

# IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских оториноларингологов,
- всех специалистов,  
работающих в смежных областях,

принять участие в работе IV Всероссийского съезда

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ  
[WWW.ADAIR.RU](http://WWW.ADAIR.RU)

Эффективная  
фармакотерапия. 17/2018.  
Аллергология  
и иммунология. № 2

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

«Аллергология и иммунология»

Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,

О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА,

О.М. КУРБАЧЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА,

В.А. РЕВЯКИНА, Ю.С. СМОЛКИН,

Г.Д. ТАРАСОВА, Е.П. ТЕРЕХОВА,

Д.С. ФОМИНА, Р.М. ХАИТОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (v.voylakov@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА,

С. ЕВСТАФЬЕВА, А. ШУСТОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 7500 экз.

Выходит 3 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

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

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Л.В. ЛУСС: «Необходима разработка глобальной стратегии профилактики и лечения аллергических заболеваний и иммунопатологии» 4

## Лекции для врачей

Л.В. ЛУСС, Н.В. ШАРТАНОВА, Е.В. НАЗАРОВА  
Аллергический и неаллергический ринит:  
эффективность барьерных методов 10

## Клиническая практика

М.Ю. ПЕРЕДЕЛЬСКАЯ  
Системный контактный дерматит у пациентки  
с контактной сенсибилизацией к никелю 18

## Медицинский форум

Аллергические заболевания и окружающая среда.  
Проблемы и пути решения 22

Эпопея об АСИТ 28

Бронхиальная астма в детской пульмонологии:  
вопросы ежедневной практики 40

Effective pharmacotherapy.  
2018. Issue 17. Allergology  
and Immunology. Issue 2

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

N.G. ASTAFYEVA, D.V. BITEYEVA,

O.S. BODNYA, D.S. FOMINA,

L.A. GORYACHKINA, N.I. ILYINA,

R.M. KHAITOV, O.M. KURBACHYOVA,

N.M. NENASHEVA, V.A. REVYAKINA,

Yu.S. SMOLKIN, G.D. TARASOVA,

Ye.P. TEREKHOVA, A.V. YEMELYANOV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Head of Advertising Department**

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Dates

- Professor L.V. LUSS: 'It is Necessary to Develop the Global Strategy for Prevention and Treatment of Allergic Diseases and Immunopathology' 4

## Clinical Lectures

- L.V. LUSS, N.V. SHARTANOVA, Ye.V. NAZAROVA  
Allergic and Non-Allergic Rhinitis: Effectiveness of Barrier Methods 10

## Clinical Practice

- M.Yu. PEREDEL'SKAYA  
Systemic Contact Dermatitis in a Patient with Contact Sensitization to Nickel 18

## Medical Forum

- Allergic Diseases and the Environment. Problems and the Ways of Solutions 22  
Epic about ASIT 28  
Asthma in Pediatric Pulmonology: Daily Practice Issues 40



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

# XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва

 **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро «Мякинино», 65-й км МКАД

Зарегистрироваться на сайте [www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

## Оргкомитет

117420, Москва, а/я 1  
Тел. +7 (495) 518-26-70  
Электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

## Конгресс-оператор



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
Тел. +7 (495) 722-64-20  
Электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



## Профессор Л.В. ЛУСС: «Необходима разработка глобальной стратегии профилактики и лечения аллергических заболеваний и иммунопатологии»

*В настоящее время наблюдается тенденция к повсеместному росту аллергических и других иммунозависимых заболеваний, утяжелению их течения и развитию серьезных осложнений. Об актуальных вопросах, связанных с эпидемиологией, факторами риска, диагностикой, разработкой оптимальных методов терапии и профилактикой аллергических заболеваний и иммунопатологических состояний, – в интервью с заведующей научно-консультативным отделением Института иммунологии ФМБА России, д.м.н., профессором Людмилой Васильевной ЛУСС.*



– Людмила Васильевна, каковы современные научные взгляды на природу развития аллергии?

– Как известно, изначально формирование аллергической реактивности объяснялось воспалительным ответом на воздействие аллергена. Считалось, что персистирующее присутствие антигенов (аллергенов) – носителей чужеродной генетической информации может иметь серьезные непрогнозируемые последствия в виде развития заболеваний, способных проявляться у отдаленного потомства. Поэтому организм должен быстро распознать антиген с помощью специальной высокочувствительной реакции и обезвредить его.

Аллергию рассматривали как результат объединения двух форм реактивности – более древней реакции воспаления и более поздней иммунологической реактивности, когда клетки воспаления приобретают способность молекулярного специфического распознавания с помощью специфических IgE-антител, реагирующих с конкретными молекулами, характе-

ризующимися повреждающими свойствами.

Академик А.Д. Адо рассматривал аллергию как «иммунную реакцию организма на какие-либо вещества антигенной или гаптенной природы, сопровождающуюся повреждением структуры и функции клеток, тканей и органов». Аллергия – реакция воспаления, специфически направленная на воздействующий аллерген.

С годами появились новые данные о роли гистогематических барьеров и сформировались новые взгляды на механизмы развития аллергии. Аллергию стали рассматривать как биологически целесообразную, высокоспецифичную и высокочувствительную реакцию организма на проникновение аллергена, в результате которой поражались естественные гистогематические барьеры, как слизистые, так и кожные. Эта концепция основана на результатах исследований, свидетельствующих о том, что повышение барьерной проницаемости – важнейший фактор предрасположенности к аллергии.

– Какие проблемы, связанные с аллергическими заболеваниями, вы считаете наиболее актуальными?

– Сегодня аллергия по-прежнему представляет серьезную медико-социальную проблему в силу высокой распространенности, многообразия этиологических факторов, иммунологических нарушений в патогенезе развития, широкого спектра аллергенов, возрастающей роли экологии, изменений климата, миграции населения и т.д. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), аллергия остается наиболее распространенным неинфекционным заболеванием, которым страдают 35% населения.

Аллергия – гетерогенное заболевание, обусловленное средовыми и наследственными факторами. Особую роль в ее развитии играют факторы окружающей среды, появление новых аллергенов, нарушение микроэкологии человека, стрессы. Например, в условиях загрязнения окружающей среды повышается концентрация аллергенов, изменяются их свойства, возрастают распространенность и тяжесть клинических





## Актуальное интервью

симптомов аллергических заболеваний, усиливается тканевая гиперреактивность слизистых оболочек дыхательных путей к аэроаллергенам. В Институте иммунологии ФМБА России – ведущем научном и консультативном центре страны в области фундаментальных и прикладных проблем аллергологии и иммунологии осуществляется многолетний мониторинг иммунного и аллергического статуса населения, ведутся научно-исследовательские работы по изучению роли иммунологических и иных нарушений в патогенезе иммуноопосредованных болезней. Результаты исследований имеют научно-практическое значение и учитываются как при планировании важнейших научно-исследовательских работ в данной области, так и при создании наиболее актуальных отечественных диагностических и лечебных аллергенов, иммунобиологических препаратов, современных патогенетически обоснованных методов терапии и профилактики алерго- и иммунопатологии. Установлено, что в России наряду с высокой распространенностью аллергии расширяется спектр этиологически значимых аллергенов и изменяется структура аллергических заболеваний. Например, в Республике Саха преобладают кожные проявления аллергии, связанной с холодом, в частности холодовая крапивница, а в южных областях страны – респираторные формы, ведущим этиологически значимым аллергеном которых выступает пыльца растений. Все большее значение приобретают реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам, пищевая аллергия. Наибольшее число случаев гипо- и гипердиагностики наблюдается именно при выявлении лекарственной и пищевой аллергии. С ростом тяжелых жизнеугрожающих реакций на укусы, контакты с насекомыми, глобальным потеплением климата и увеличением численности и видов насекомых особую актуальность приобретает инсектная аллергия. Из-за отсутствия отечественных

диагностических и лечебных инсектных аллергенов вопросы ее диагностики, лечения и профилактики остаются нерешенными. Следует отметить, что в Институте иммунологии ФМБА России разрабатываются инсектные аллергены. Уже получены данные об их высокой специфичности и информативности. Что касается структуры аллергических заболеваний, преобладают респираторные формы, особенно аллергический ринит и бронхиальная астма. Среди кожных проявлений аллергии часто встречаются атопический, контактный и аллергический контактный дерматит, протекающий по механизмам гиперчувствительности замедленного типа (клеточно-опосредованные реакции).

### – Какие же факторы влияют на формирование, клинические проявления и прогноз аллергических заболеваний?

– Сегодня изменились условия труда и быта, условия проживания, увеличивается доля городских жителей. Это не может не влиять на формирование и клиническое течение аллергии. У городских жителей, особенно индустриальных районов, по сравнению с сельскими чаще регистрируются болезни респираторного тракта, обусловленные промышленным загрязнением. Поскольку большинство людей значительную часть времени проводят в помещениях, наблюдается рост аллергических заболеваний, связанных с сенсибилизацией к домашним аллергенам. В исследованиях клиники Института иммунологии ФМБА России показано, что у городских жителей, страдающих аллергическими заболеваниями, повышается уровень сенсибилизации к грибковым аллергенам. Так, у 29% пациентов с бронхиальной астмой и 35% больных атопическим дерматитом выявлена сенсибилизация к плесневым грибам. В спектре грибковой сенсибилизации преобладают грибы родов *Candida*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*. В исследованиях д.м.н. С.В. Царева, оцени-

вавшего микобиоту жилых помещений, в которых проживали лица с грибковой сенсибилизацией, установлено не только значительное превышение содержания плесневых грибов, но и корреляция плесневых микосмицетов грибковой сенсибилизации.

В России возрастает этиологическая значимость пыльцы представителей семейства березовых. Сенсибилизацией к пыльце березы обусловлено 30% респираторных проявлений аллергии. Пыльца березы переносится на большие расстояния. В период пика цветения количество зерен пыльцы превышает 4000/м<sup>3</sup>. По данным Института иммунологии ФМБА России, в период максимальной концентрации пыльцевых зерен в воздухе фиксируется корреляционная связь дебюта бронхиальной астмы и ее более тяжелого клинического течения с концентрацией пыльцы в воздухе.

Кроме того, на развитие аллергии влияет стресс. В стрессовой ситуации активируется паравентрикулярное ядро гипоталамуса. Как следствие – повышается продукция кортикотропин-рилизинг гормона и норадреналина и усиливается аллергическое воспаление (нервная стимуляция – аксон-рефлекс – дегрануляция тучных клеток – либерация медиаторов аллергии). Острый стресс может стать триггером аллергии. Хронический стресс влияет на регуляцию экспрессии рецепторов глюкокортикостероидов (ГКС), что приводит к функциональной ГКС-резистентности, торпидности к проводимой терапии, обострению аллергического заболевания.

Примером комплексного влияния стресса и тяжелых физических нагрузок может служить спорт высших достижений. В исследованиях д.м.н. Н.В. Шартановой с участием спортсменов высших достижений в условиях стресса и тяжелых физических нагрузок выявлена высокая распространенность аллергических заболеваний (24,5%). У 20,5% спортсменов зафиксирована латентная сенсибилизация к различным группам аллергенов. При этом только у 1,3%

аллергология и иммунология



спортсменов имел место официально установленный диагноз аллергического заболевания.

Обратите внимание: подавляющее большинство спортсменов с аллергическими заболеваниями не получают адекватную терапию. Для сравнения: более трети спортсменов – медалистов команды США, участвовавших в Олимпийских играх в Атланте, с официально диагностированной астмой имели возможность принимать на законных основаниях противоастматические средства, повышающие резистентность организма к высоким нагрузкам.

– **Считается, что к формированию аллергических реакций склонна иммунная система молодого организма. Дебют аллергии чаще отмечается в детском или подростковом возрасте...**

– Действительно, до настоящего времени рост аллергических заболеваний ассоциировался с пациентами молодого возраста. Однако в ближайшем будущем ожидается рост дебюта аллергических заболеваний среди лиц пожилого и старческого возраста. Безусловно, с увеличением продолжительности жизни населения нашей страны эта проблема приобретет особую значимость. Прогнозируется также преобладание сложных форм аллергии, предполагающих не только более тяжелое клиническое течение, но и полисенсibilизацию, полиорганность поражения.

Свою лепту в дальнейший рост распространенности аллергических заболеваний и утяжеление их клинического течения вносит миграция населения. Прогнозируется повышение риска развития аллергических заболеваний и астмы у мигрантов, особенно переезжающих из развивающихся в более развитые страны, а следовательно, усиление нагрузки на специализированную аллергологическую и иммунологическую службу.

Особого внимания заслуживают вопросы лекарственного обеспечения пациентов с аллергическими заболеваниями, льготных катего-

рий больных. Без государственного регулирования решение подобных проблем невозможно.

– **Насколько развитие фундаментальной аллергологии и иммунологии, исследования в области геномики заболеваний способствуют разработке новых подходов к диагностике и лечению аллерго- и иммунопатологии?**

– Клиническая аллергология и иммунология активно развиваются. Изучаются новые механизмы формирования аллерго- и иммунопатологии, разрабатываются новые подходы к диагностике, лечению и профилактике таких заболеваний, открываются новые молекулы, препараты иммунобиологического синтеза, например моноклональные антитела, и другие иммунобиологические средства для лечения тяжелых аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, тяжелого атопического дерматита. Новые исследования в области иммунологии позволили внедрить усовершенствованные методы диагностики аллергических заболеваний. Наряду с широко применением традиционных кожных тестов с различными группами аллергенов и определением уровня специфических IgE в тестах *in vitro*, не утратившими актуальности и сегодня, внедряются новые методы диагностики аллергии, например молекулярная аллергодиагностика.

Благодаря ДНК-технологиям были охарактеризованы различные молекулы аллергенов, выявлены и описаны их трехмерные структуры, налажено их производство. Так, разработан и внедрен новый метод молекулярной аллергодиагностики для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне. Вместо экстрактов аллергенов применяются очищенные натуральные или рекомбинантные аллергенные молекулы либо компонентные аллергены. Аллергенные молекулы подразделяют на белковые семейства в зависимости от их структуры и биологической функции. Как известно, различные мо-

лекулы аллергенов имеют общие эпитопы, или сайты связывания антител, а одно IgE-антитело способно связывать и индуцировать иммунный ответ к аллергенным молекулам из разных источников аллергенов, имеющих схожие структуры. Выявление аллергенов с перекрестно-реагирующими свойствами дает ценную информацию о формировании сенсibilизации к нескольким группам аллергенов.

В настоящее время к одной из проблем диагностики аллергических заболеваний относится рост полисенсibilизации, затрудняющей выявление причинно-значимого аллергена, а следовательно, назначение адекватной терапии. В таких случаях молекулярная многокомпонентная аллергодиагностика позволяет выявить этиологически значимый аллерген. Молекулярная аллергодиагностика у больных с поливалентной сенсibilизацией при различных аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия и др.) помогает не только установить ведущие причинно-значимые аллергены, но и дифференцировать истинные аллергические реакции от псевдоаллергических реакций, обусловленных перекрестной реактивностью. С помощью молекулярной аллергодиагностики можно обосновать целесообразность проведения аллергенспецифической иммунотерапии, а также разработать персонализированный подход к лечению.

Благодаря фундаментальным разработкам в области аллергологии и иммунологии был продолжен поиск новых терапевтических подходов к лечению аллергических заболеваний и разработаны такие препараты, как агонисты Toll-подобных рецепторов, блокаторы цитокинов, антагонисты специфических цитокиновых рецепторов, модуляторы транскрипционных факторов. В клинической практике у больных аллергической астмой, атопическим дерматитом, крапивницей уже используются препараты иммунобиологического синтеза, в частности моноклональные антитела и другие иммунобиологи-





## Актуальное интервью

ческие средства, например омализумаб. Однако при его назначении необходимо учитывать показания и противопоказания.

**– Как показывает практика, больные, особенно при первичном обращении, чаще наблюдаются не у аллерголога, а у терапевта, педиатра, оториноларинголога. Насколько успешно удается врачам первичного звена диагностировать и лечить пациентов с аллергопатологией?**

– Аллергические заболевания представляют мультидисциплинарную проблему. Первые, кто сталкивается с проблемами диагностики и лечения аллергии, – врачи первичного звена. Из-за высокой распространенности аллергических заболеваний в клинической аллергологии имеет место гипо- и гипердиагностика аллергопатологии. Нередко врачи первичного звена ошибочно принимают симптомы в виде насморка, кашля, зуда слизистых оболочек, кожи за острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), риносинусит, фарингит и другие заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов, необоснованно назначая антибактериальные, противовирусные и другие лекарственные средства, не только не показанные в этих случаях, но даже вредные. Как следствие – обращение пациента к аллергологу на стадии более тяжелого течения заболевания и/или развития осложнений. В то же время врачи первичного звена охотно направляют к аллергологу пациентов с мифическими диагнозами, такими как поливалентная, лекарственная, пищевая аллергия, хотя даже при поверхностном сборе анамнеза указания на наличие аллергии у данных пациентов отсутствуют. Как правило, это пациенты с вегетативными дисфункциями, астено-невротическими, фобическими и другими формами неврозов, неустойчивым психосоматическим статусом и иными расстройствами нейроэндокринной и других систем, требующие безотлагательной консультации и помощи узких специалистов (вегетологов, психоневрологов, эндокринологов).

Нередко проводят множество лабораторных исследований, в большинстве случаев не позволяющих уточнить диагноз и тактику ведения пациентов. Например, для выявления аллергии врачи первичного звена назначают тесты *in vitro*, а также альтернативные методы диагностики аллергии, которые специалист аллерголог-иммунолог, зная об их неинформативности, не стал бы рекомендовать. Речь идет о выявлении IgG-антител к пищевым аллергенам при иммуноферментном анализе, который не пригоден для диагностики пищевой аллергии, лейкоцитотоксическом тесте (тест Вгуан) 1960 г., лишенном диагностической информативности, VEGA-тестировании (электродермальное тестирование), методе Фоля (Voll), которые не обладают воспроизводимостью и диагностической значимостью, анализе волос для тестирования аллергии, аурикулокардиальном рефлексе и др.

Обозначенные проблемы можно решить на уровне врачей первичного звена – своевременно направлять на консультацию к аллергологу пациентов с типичными аллергическими симптомами. Врачи первичного звена должны осознавать, что только своевременное выявление и оказание специализированной аллергологической и иммунологической помощи является залогом успешного лечения и хорошего качества жизни пациентов.

**– Каковы современные подходы к профилактике респираторных инфекций у пациентов с аллергическими заболеваниями органов дыхания?**

– Респираторные инфекции у таких пациентов и в обычной популяции не отличаются. Возбудителями острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и ОРВИ чаще являются вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, эховирусы, коронавирусы и др. На грипп и ОРВИ приходится 90% всех инфекций. Когда идентифицировать вирус, вызвавший заболевание, не пред-

ставляется возможным, врачи используют диагноз ОРВИ. Взрослый болеет ОРВИ примерно два-три раза в год, ребенок – четыре – шесть раз. Кроме того, диагноз ОРВИ указывает на отсутствие бактериальной этиологии заболевания, а значит, на отсутствие показаний к назначению антибактериальных средств. ОРЗ бактериального происхождения встречаются реже, но чаще ассоциированы с развитием серьезных осложнений. Наиболее часто и тяжело ОРЗ протекают у взрослых и детей с ослабленной функцией иммунной системы.

У пациентов с аллергическими заболеваниями не исключено более тяжелое течение ОРВИ. Это связано с тем, что молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) являются рецептором для большой группы риновирусов, что усиливает их активность и тяжесть клинических проявлений заболевания. У больных бронхиальной астмой на фоне ОРВИ может появиться бронхообструкция, поскольку вирусы считаются триггерами бронхоспазма. Кроме того, вирусы при ОРВИ (респираторно-синцитиальный, риновирус, вирусы парагриппа и гриппа) способны индуцировать синтез IgE.

Профилактика ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями не зависит от этиологии инфекции и предполагает противоэпидемические и реабилитационные мероприятия: санацию носоглотки (проводится совместно с ЛОР-врачом), устранение контакта с больными, использование местных противовирусных средств (например, капли, мази, гель Виферон) и интерферонов (кроме препаратов для парентерального введения), барьерные методы и др.

**– Оправданно ли назначение таким пациентам иммуномодуляторов?**

– При обычном клиническом течении ОРВИ и гриппа иммуномодулирующая терапия не назначается. Основным показанием для клинического применения иммуномодуляторов при ОРВИ и гриппе у лиц с аллергическими заболеваниями являются клинические симптомы вто-

аллергология и иммунология



ричной иммунной недостаточности. Иммуномодуляторы при аллергических заболеваниях назначаются, если:

- в развитии аллергического заболевания очевидна роль инфекционного компонента, отмечаются снижение противоинфекционного иммунитета и более тяжелое течение аллергии;
- аллергическое заболевание протекает в сочетании с рецидивирующими обострениями очагов бактериальной, вирусно-грибковой инфекции (хронический гнойно-обструктивный бронхит, хронический гнойный гайморит, слизисто-кожный кандидоз, рецидивирующая герпетическая инфекция и т.д.), торпидными к стандартной терапии;
- проведение алергенспецифической иммунотерапии невозможно из-за часто рецидивирующих инфекций.

К иммуномодуляторам, наиболее часто используемым при гриппе и ОРВИ, относятся интерфероны (ИФН), экзогенные иммуномодуляторы микробного происхождения, индукторы ИФН, химически чистые или полимерные препараты с иными показаниями.

Среди экзогенных иммуномодуляторов микробного происхождения выделяют лизаты микроорганизмов (Бронхо-мунал, Имудон, ИРС-19, Паспат), пептидогликаны (Рибомунил, Иммуномакс), рибосомы (Рибомунил), минимальные биологически активные фрагменты, например глюкозамин-мурамилдипептид (ГМДП). Так, ГМДП (Ликолипид) уже давно используется в клинической практике как у взрослых, так и детей в комплексной терапии заболеваний, протекающих в сочетании с признаками вторичной иммунной недостаточности. Патогенетически обоснованным при рецидивирующих вирусных инфекциях, в том числе при аллергических заболеваниях, является назначение иммуномодуляторов из группы цитокинов (ИФН, интерлейкины хемокины, фактор некроза опухоли альфа и др.). В России зарегистрирован ряд лекарственных

форм ИФН с иммуномодулирующим эффектом для перорального, местного, наружного и ректального применения: ИФН альфа-2b (Виферон), Реаферон-ЕС-Липинт, Кипферон, Гриппферон, Герпферон, Офтальмоферон и др.

Одним из преимуществ рекомбинантного человеческого ИФН альфа-2b с комплексом антиоксидантов (Виферон) является ректальная форма, обеспечивающая безболезненное введение. Доказано, что фармакокинетика ИФН при ректальном введении близка по профилю к парентеральному введению. При ректальном применении ИФН альфа-2b, даже длительно и в высоких дозах, не вырабатываются антиинтерфероновые антитела.

К современным иммуномодуляторам, также рекомендованным для включения в комплексную терапию респираторных инфекций у пациентов с аллергическими заболеваниями, относятся высокомолекулярные химически чистые синтетические препараты. Один из представителей таких иммуномодуляторов – азоксимера бромид (Полиоксидоний), характеризующийся большой доказательной базой. Полиоксидоний воздействует на все звенья иммунного ответа, обладает комплексным противовоспалительным, антиоксидантным и детоксицирующим эффектами. Он может использоваться во всех возрастных группах как в периоде ремиссии, так и при обострении заболевания.

Безусловно, в комплексной терапии пациентов с ОРВИ и сопутствующей аллергопатологией используются и другие иммуномодулирующие препараты, но в рамках интервью невозможно перечислить все.

**– Относится ли вакцинопрофилактика к эффективным методам борьбы с инфекцией?**

– В настоящее время вакцинация – единственная социально и экономически оправданная мера и единственный научно обоснованный метод борьбы с инфекцией. Принцип действия вакцинации основан на свойстве иммунной системы вырабатывать

специфические антитела к конкретным инфекционным возбудителям.

Как показывает многолетний мировой опыт, эффективность вакцинации достигает 70–90%. Вакцинация позволяет снизить заболеваемость гриппом на 90%, ОРВИ – на 56% и, по мнению экспертов ВОЗ, является основным методом профилактики инфекций. Проведение вакцинации рекомендуется прежде всего лицам с высоким риском инфицирования, развития осложнений и летального исхода: детям раннего, дошкольного и школьного возраста, страдающим хроническими соматическими заболеваниями, часто и длительно болеющим детям, медицинским работникам, лицам старше 60 лет, военным.

**– Каковы перспективы развития отечественной аллергологии и иммунологии?**

– Охрана здоровья и ориентация на повышение качества жизни должны относиться к первоочередным задачам любого цивилизованного государства.

В настоящее время особое внимание уделяется разделам медицины, охватывающим наиболее распространенные и социально значимые заболевания, прежде всего обусловленные дисфункцией иммунной системы. Назрела необходимость в разработке глобальной стратегии профилактики и лечения аллергических заболеваний и иммунопатологии. Программа должна включать проведение широкомасштабных эпидемиологических и иммуногенетических исследований, разработку и усовершенствование алергенспецифической иммунотерапии, создание новых высокоэффективных лекарственных средств, экологический мониторинг. Подготовка и реализация такой государственной программы будут способствовать снижению и предотвращению смертности от социально значимых заболеваний, повышению уровня и качества диагностики, эффективности первичной и вторичной профилактики, увеличению продолжительности жизни, сохранению и поддержанию трудоспособности, улучшению качества жизни. 🌟



IFDC MOSCOW  
2018

4–5 октября 2018 года

# VIII Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

[www.mosderma.ru](http://www.mosderma.ru)

## Форум проводится под патронатом

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы
- Национального альянса дерматологов и косметологов
- Кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
Тел. +7 (495) 722-64-20  
Электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
Официальный сайт форума –  
<http://www.mosderma.ru/>

## Основные направления

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи
- Аллергология и иммунология
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- Клиническая и лабораторная микология
- Детская дерматология
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации
- Дерматоонкология
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии



# Аллергический и неаллергический ринит: эффективность барьерных методов

Л.В. Лусс, Н.В. Шартанова, Е.В. Назарова

Адрес для переписки: Людмила Васильевна Лусс, lusslv@yandex.ru

*Слизистые оболочки полости носа защищают организм от негативного влияния повреждающих факторов окружающей среды. В статье проанализирована эффективность барьерных методов терапии при различных формах аллергического и неаллергического ринита.*

**Ключевые слова:** *аллергический ринит, барьерные функции слизистых оболочек, барьерные методы терапии и профилактики аллергического ринита, иммунная система слизистых оболочек, линии защиты мукозальной иммунной системы, секреторные иммуноглобулины, Назаваль*

Окружающая среда может быть комфортной для жизни и деятельности человека и в то же время создавать серьезные проблемы для его здоровья.

Здоровье населения – интегральный медико-социальный и экономический показатель, отражающий уровень экономического и культурного развития, а также состояние медицинского обслуживания, природно-климатических и других условий проживания. Здоровье как социальный феномен характеризует не только качество жизнедеятельности, уровень физического развития, но также уровень заболеваемости и смертности. В любом цивилизованном государстве охрана

здоровья и повышение качества жизни населения должны быть приоритетными задачами.

Взаимодействие организма с внешней средой (антигены, аллергены, микроорганизмы и др.) осуществляется через слизистые оболочки. Это основные зоны контакта макроорганизма с антигенами окружающей среды. Слизистые оболочки покрывают все полые органы, контактирующие с внешней средой (респираторный тракт, носоглотка, слуховые проходы, внутренняя поверхность век и др.). Поверхность слизистых тканей человека огромна (около 300–400 м<sup>2</sup>). На ее иммунное обеспечение требуется большое количество клеток и молекул.

Слизистые оболочки служат барьером, защищающим организм от повреждающего воздействия агентов, способных проникать в организм через эпителий, вызывая развитие инфекционных и неинфекционных процессов, включая аллергические заболевания.

Здоровые слизистые оболочки надежно защищают организм от агрессивных воздействий. Поверхность поврежденной слизистой оболочки, как правило, заселяется микроорганизмами, что приводит к снижению защитных функций организма [1–5].

Барьерная функция слизистых оболочек реализуется и поддерживается за счет действия комплекса неспецифических факторов (перистальтические движения, движение ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов и др.), а также вовлечения специфических и неспецифических иммунных реакций, в частности местного, или мукозального, иммунитета. Понятие местного (мукозального, от лат. *mucosa* – слизистая оболочка) иммунитета было сформулировано в 1930-х гг. А.М. Безредкой, который указал на важнейшую роль системы





иммунитета, связанной со слизистыми оболочками.

Мукозальный иммунитет представляет собой совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, вместе с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия. Местный иммунитет – первый барьер иммунной защиты организма, предохраняющий его от проникновения микроорганизмов через слизистую оболочку и обезвреживающий их непосредственно в месте проникновения.

Оториноларингологи, иммунологи, аллергологи и другие специалисты особое внимание уделяют роли местного иммунитета в защите организма от воздействия повреждающих факторов внешней среды. Изучение данного вопроса требует проведения научно-исследовательских работ [3–10]. В настоящее время учение об иммунитете слизистых оболочек полностью не сформировано. Вместе с тем выделение отдельного подраздела «мукозальная иммунология» требует пересмотра ряда традиционных представлений о структуре и функционировании иммунной системы слизистых оболочек.

Мукозальная иммунная система (МИС) является автономной подсистемой интегральной иммунной системы. К мукозальному отделу иммунной системы относятся иммунологически значимые структуры: эпителиальный слой слизистых оболочек и субэпителиальное пространство, собственная пластинка (*lamina propria*), в которой содержатся свободные лимфоциты и структурированная лимфоидная ткань, а также лимфатические узлы, дренирующие эти тканевые сегменты.

Главной составляющей МИС является мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ,

МАЛТ), представленная в разных органах:

- 1) ТАЛТ (TALT) – лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой, евстахиевой трубой, ухом;
- 2) НАЛТ (NALT) – лимфоидная ткань, ассоциированная с носовой полостью, ртом и ротовотлоткой, конъюнктивой;
- 3) БАЛТ (BALT) – лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами, трахеей, легкими, грудными железами (у женщин);
- 4) КАЛТ (GALT) – лимфоидная ткань, ассоциированная:
  - ✓ с гастроинтестинальной системой – пищеводом, желудком, тонким кишечником;
  - ✓ толстым кишечником;
  - ✓ проксимальными отделами урогенитального тракта, дистальными отделами урогенитального тракта;
- 5) ДАЛТ (SALT) – лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (дерма).

Слизистая оболочка состоит из трех слоев:

- 1) верхнего, или наружного, представленного эпителием. В эпителии нет кровеносных сосудов, а питание и обмен происходят за счет близлежащей соединительной ткани. Эпителий полости носа состоит из трех типов клеток: мерцательных, снабженных ресничками, способными двигаться, бокаловидных (одноклеточных), вырабатывающих слизь, являющуюся важнейшей составляющей назальной секреции, и вставочных эпителиоцитов (коротких и длинных), расположенных между клетками мерцательного эпителия. На верхушке эпителиоцитов также имеются микроворсинки;
- 2) среднего, представленного соединительной тканью;
- 3) внутреннего, состоящего из гладкомышечных волокон.

К основным функциям носовой полости относятся:

- дыхательная. Вдыхаемый через носовую полость воздух,

проходя по дугообразному пути, очищается, нагревается и увлажняется;

- обонятельная. Обеспечивает восприятие запахов за счет обонятельного эпителия, расположенного в эпителиальной ткани носовой полости;
- резонаторная. Носовая полость с полостью рта, глоткой и околоносовыми пазухами служат резонатором для голоса;
- защитная. Например, чихание возникает вследствие раздражения окончаний тройничного нерва содержащимися в воздухе грубыми взвешенными частицами, что предохраняет слизистую оболочку от раздражения. Слезотечение способствует очищению при вдыхании вредных примесей воздуха, поскольку слеза стекает не только наружу, но и в полость носа через носослезный канал. Защитную функцию выполняют неспецифические и специфические иммунные механизмы.

Иммунная система слизистых оболочек носа, равно как и системный иммунитет, обеспечивает защиту с помощью факторов врожденного (неспецифического) и приобретенного (адаптивного) иммунитета.

Врожденный иммунитет слизистых оболочек реализуется за счет гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Гуморальное звено слизистых оболочек представлено барьерными белками муцинами (мукус) (дефензины альфа и бета), кателицидинами, лектинами (коллектины А и Д), фиколинами (L, M, H, P), лизоцимом (антибактериальное вещество, разрушающее стенки патогенной бактерии), лактоферрином (белок для связывания солей железа), липокалинами, ингибиторами протеаз, альфа-2-макроглобулином, серпином, цистатином С, SLPI, SKALP/elafin, цитокинами и др.

Клеточное звено иммунной системы слизистых включает дендритные клетки, моноциты/



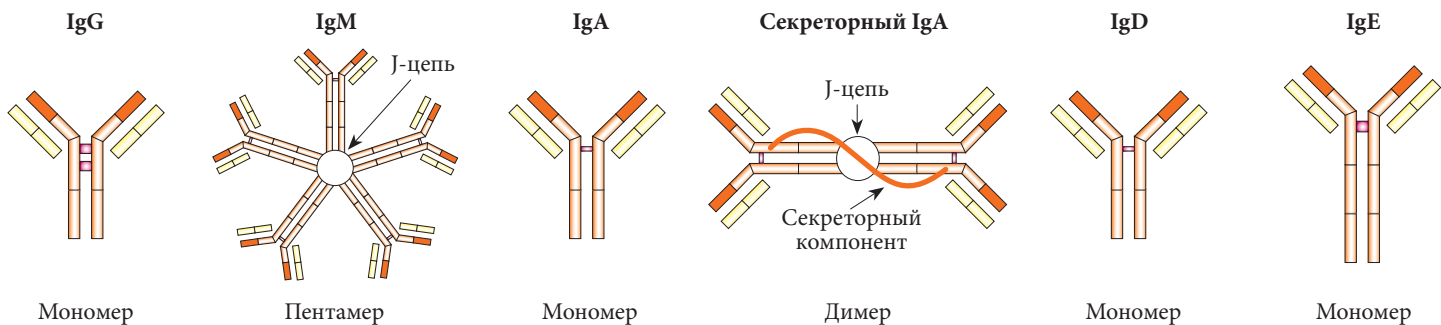


Рис. 1. Структура секреторных иммуноглобулинов

макрофаги, интраэпителиальные Т-лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, естественные киллеры, которые являются также исполнительными клетками.

Адаптивный иммунитет слизистой иммунной системы – структура, присутствующая уже при рождении. Но при рождении ее функциональная активность снижена, требуется активация, в частности за счет появления в лимфоидных фолликулах герминативных центров, где происходит активная пролиферация лимфоидных клеток (здесь же находится значительное количество В-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины различных классов).

Мукозальная иммунная система слизистой оболочки полости носа имеет две линии защиты организма:

- 1) «иммунное исключение», или «иммунная охрана»;
- 2) элиминация возбудителей инфекции, аллергенов и других антигенов, уже проникших в клетки.

Первая линия направлена на защиту организма от проникновения патогенных агентов внутрь клеток. Иммунное очищение предполагает распознавание, инактивацию, деструкцию, обезвреживание и удаление чужеродного антигенного материала, проникшего сквозь эпителий. Это осуществляется за счет:

- ✓ эпителиальных клеток на слизистой оболочке носа, способных вырабатывать неспецифические факторы защиты.

В частности, продуцируются биологически активные вещества (БАВ) с бактерицидной, бактериостатической и противовирусной активностью, например лизоцим, лактоферрин, интерферон гамма, препятствующий проникновению вируса внутрь клетки;

- ✓ мукозальной функции, обеспечивающей местную защиту путем синтеза иммуноглобулинов (Ig) А и М и их секреторных компонентов. При контакте с внешней средой у человека с рождения начинают формироваться механизмы адаптивного иммунитета, представленные специальными иммунокомпетентными клетками, находящимися в слизистой оболочке. Именно взаимосвязь лимфоцитов и клеток эпителия обеспечивает функционирование мукозального иммунитета, основой которого является продукция секреторных IgА и IgМ.

Дефицит местного иммунитета, прежде всего секреторного IgА, лежит в основе развития многих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний слизистых оболочек и способствует формированию не только дисфункции мукозального иммунитета, но и аллергии.

Функция секреторных IgА и IgМ заключается в снижении адгезии патогенных микроорганизмов и колонизации ими слизистой оболочки, а также в инактивации растворимых антигенов.

Секреторный IgА носового секрета отличается от сывороточных IgА тем, что:

- представлен димером с молекулярной массой около 390 кДа или различными полимерами (в сыворотке – мономерный IgА) (рис. 1);
- способен связываться с секреторным компонентом – гликопротеином с молекулярной массой 80 кДа;
- является продуктом эпителиальной клетки, которая «выставляет» его в качестве рецептора на своей базальной поверхности, где секретирован в полость носа и смешивается со слизью;
- его концентрация превышает таковую секреторного IgМ в носовом секрете более чем в 100 раз.

Секреторный компонент защищает молекулу иммуноглобулина от бактериального протеолиза, в результате чего секреторные иммуноглобулины эффективно агглютинируют бактерии и связывают растворимые антигены.

Секреторный IgМ носового секрета представляет собой пентамер, способный связываться со своим секреторным компонентом (рис. 1).

Носовой секрет помимо секреторных содержит сывороточные иммуноглобулины, прежде всего IgG, а также следовые количества IgD и IgE. Эти иммуноглобулины попадают в назальный секрет с интерстициальной жидкостью, которая путем пассивной диффузии просачивается по межклеточным пространствам. Сывороточные иммуноглобулины вносят оп-



ределенный вклад в иммунную систему слизистой оболочки, но в отсутствие секреторного компонента быстро подвергаются протеолизу [11, 12].

В реализации второй линии защиты также принимают участие факторы врожденного и адаптивного иммунитета:

- система комплемента участвует в каскадной иммунной реакции, обеспечивающей удаление повреждающих агентов из организма;
- цитокины влияют на регуляцию воспалительного процесса;
- естественные киллеры уничтожают поврежденные, опухолевые и другие клетки;
- эозинофилы и тучные клетки принимают активное участие в механизме аллергического воспаления;
- нейтрофилы и макрофаги поглощают и «переваривают» повреждающих агентов;
- В-лимфоциты, продуцирующие IgG или иммуноглобулины «памяти», являются одними из главных участников второй линии защиты.

В отличие от слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где преобладают Т-клетки фенотипа CD8+, в слизистой оболочке полости носа доминирует Т-хелперная субпопуляция лимфоцитов с фенотипом CD4+. Не случайно реакция гиперчувствительности к аллергенам и микробным антигенам чаще развивается в слизистой оболочке респираторного тракта (слизистая оболочка носа и дыхательных путей), но не в слизистой ЖКТ. В собственной пластинке (*lamina propria*) присутствует большое количество продуцирующих IgG плазматических клеток. Их количество возрастает в случае хронических воспалительных процессов в слизистой оболочке. IgG выполняет важнейшую роль в нейтрализации бактериальных токсинов и связывании микроорганизмов за счет опсонизации и их последующего уничтожения.

IgG не способен к активному транспорту через покровный эпителий (в отличие от секреторных IgA и IgM). Однако комплекс «антиген – IgG» связывает комплемент и взаимодействует с поверхностными рецепторами макрофагов и нейтрофилов в слизистой оболочке носа. Комплекс «антиген – IgG» активирует классический путь реакции связывания комплемента, в результате чего образуются БАВ, усиливающие проницаемость сосудистой стенки, хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов, облегчается адгезия микроорганизмов к макрофагам. Последний участник этого каскада белковый фрагмент C9 образует так называемый мембрано-атакующий комплекс, который проникает в липидный слой клеточной мембраны и формирует трансмембранный канал, полностью проницаемый для электролитов и воды. Конечным этапом подобного каскада является уничтожение повреждающего агента, в частности инфекционного.

К наиболее частым причинам образования дефектов защитной системы слизистой оболочки носа относятся инфекционные (например, респираторные инфекции) и неинфекционные поражения слизистых оболочек.

Из неинфекционных заболеваний слизистой оболочки носа

часто встречается аллергический ринит, который во всем мире признан одним из самых распространенных аллергических заболеваний среди взрослого и детского населения. Последние 30 лет отмечается постоянный и повсеместный рост распространенности многих аллергических заболеваний, в том числе аллергического ринита, на долю которого в ряде стран приходится свыше 40% (таблица) [13].

Аллергический ринит является фактором риска развития бронхиальной астмы (насчитывается 200 млн пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой), способствует развитию других заболеваний ЛОР-органов (синусита, отита, евстахиита, инфекций верхних дыхательных путей) (рис. 2), имеет высокую медико-социальную значимость (стоимость лечения около 2,5–3,5 млрд евро в год) [14].

Снижение функции мукозального иммунитета слизистой оболочки носа при аллергическом рините является одной из причин развития рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей и взрослых и более продолжительного течения заболеваний.

Для восстановления эффективной функции МИС носа при аллергическом рините необходимо использовать как специфические, так и неспецифические методы защиты и контроля

*Распространенность аллергического ринита и хронического риносинусита в странах Восточной Европы*

Страна	Распространенность	
	аллергический ринит	хронический риносинусит
Россия	13–39%	15%
Украина	В среднем 22%	20–40%
Белоруссия	3,84%	9,71%
Молдавия	4,8–9,8%	–
Болгария	16%	–
Венгрия	35,1–52,5%	–
Польша	25%	16%
Румыния	14%	13%

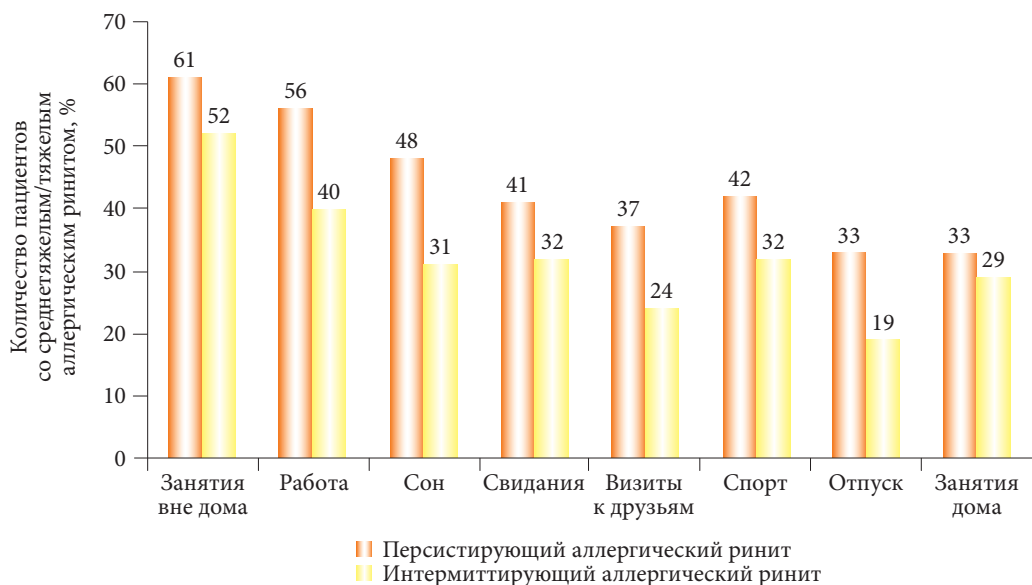


Рис. 2. Влияние аллергического ринита на различные аспекты жизни больных

состояния слизистых оболочек и симптомов болезни.

К специфическим методам терапии аллергического ринита относятся элиминация (устранение) и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – наиболее эффективный, патогенетически обоснованный метод.

АСИТ – метод лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, предусматривающий введение лечебных аллергенов в постепенно возрастающих концентрациях до достижения поддерживающей дозы с целью снижения чувствительности пациентов к повторному воздействию аллергенов.

АСИТ вызывает развитие клинической и иммунологической толерантности к аллергенам, способствующей формированию длительного клинического эффекта, может предупреждать прогрессирование аллергических заболеваний и улучшать качество жизни больных [15].

К неспецифическим методам лечения аллергического ринита относятся фармакотерапия, барьерные методы лечения и профилактики и другие альтернативные способы контроля

состояния слизистых оболочек и симптомов болезни.

Фармакотерапия, или симптоматическая терапия, направлена на устранение симптомов аллергического ринита и предполагает использование препаратов с различным механизмом действия, оказывающих влияние на разные звенья аллергического воспаления, развивающегося при манифестации или обострении заболевания.

При аллергическом рините применяются пероральные и топические антигистаминные средства, топические и системные глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные кромоны), интраназальные и пероральные деконгестанты, интраназальные антихолинэргические средства, антилейкотриеновые препараты. Каждый препарат имеет свои показания и противопоказания, перечисленные в инструкции по применению. В частности, на фоне применения топических деконгестантов отмечается высокий риск развития возможных системных побочных эффектов (тахикардия, повышение артериального давления), что ограничивает

частое использование данных препаратов в клинической практике.

Последние годы в силу высокой безопасности и достаточной клинической эффективности широкое распространение получили барьерные методы лечения аллергического ринита. Эти методы характеризуются способностью предупреждать или снижать проницаемость слизистых оболочек для аллергенов, препятствовать трансбарьерной сенсibilизации и развитию (обострению) аллергической реакции на действие аллергена.

В соответствии с принципом действия барьерные методы подразделяют:

- на механические: фильтры, ирригационная терапия (промывание носа) – персональная гигиена носа, позволяющая очистить полость носа и пазухи. Ирригационная терапия практиковалась на протяжении веков в Индии, Китае и других странах;
  - химические: средства для смазывания полости носа в целях защиты от проникновения вирусов, бактерий и прочих возбудителей инфекции;
  - методы сочетанного действия.
- Несмотря на высокий профиль безопасности, некоторые барьерные методы противопоказаны для использования отдельными категориями пациентов. Из недостатков механических барьерных методов следует отметить осторожное применение у детей и лиц с риском носового кровотечения, искривлением носовой перегородки, полипами, бронхиальной астмой. При ношении фильтра желательно меньше разговаривать и стараться дышать носом. Многие из барьерных методов имеют ограничения к применению в различные сезоны, особенно в зимний. Особое внимание барьерным методам необходимо уделять в тех случаях, когда у пациентов имеются серьезные ограничения для приема лекарственных средств:



- ✓ беременность, лактация;
- ✓ детский возраст;
- ✓ спорт высших достижений;
- ✓ лекарственная аллергия и непереносимость.

К преимуществам барьерных методов относятся:

- ✓ простота применения;
- ✓ безопасность, в том числе в период гестации и лактации;
- ✓ сочетание с другими методами фармакотерапии;
- ✓ возможность использования в режиме «по требованию» (поездки, перелеты, нахождение в закрытых помещениях, где не исключен контакт с аллергенами и irritантами);
- ✓ быстрый эффект, как при назначении назальных деконгестантов;

✓ отсутствие эффекта привыкания. Накоплен большой опыт применения барьерных методов при аллергическом рините и получены убедительные данные о безопасности и клинической эффективности препарата Назаваль.

Назаваль – медицинское средство высокого класса безопасности, механизм действия которого заключается в защите слизистой оболочки полости носа от попадания в организм при дыхании разнообразных аэроаллергенов (пыльца растений, домашняя пыль, клещи домашней пыли, аллергены пуха, шерсть животных и птиц и др.), химических веществ, инфекционных агентов (бактерии, грибы, вирусы) и поллютантов (промышленные выбросы, выхлопы автотранспорта) (рис. 3).

Назаваль состоит из микронизированной целлюлозы растительного происхождения и вспомогательных веществ (экстракт натуральной мяты перечной).

Микронизированная целлюлоза – полисахарид (клетчатка), является частью клеточной оболочки растений, при соединении с водой набухает и образует гель, который и предотвращает контакт слизистой оболочки полости носа с внешними агрессивными агентами. Назаваль

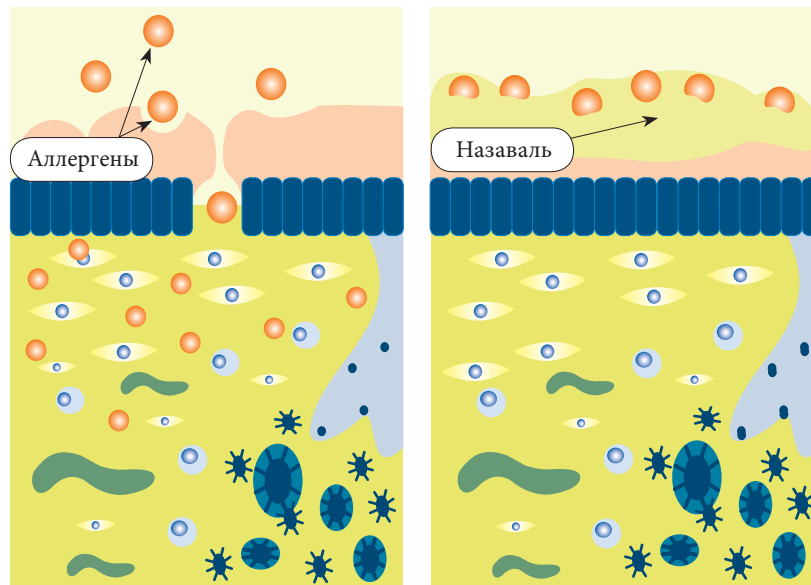


Рис. 3. Барьерный эффект Назавали

выпускается в виде назального порошкового спрея.

Вспомогательное вещество экстракт мяты перечной (3%), входящее в состав спрея Назаваль, делает его использование более комфортным, придает приятный мятный вкус и запах, а также служит индикатором адекватного применения (попадание в нос порошка целлюлозы).

При использовании назального спрея Назаваль предотвращается контакт слизистой оболочки полости носа с аэроаллергенами и поллютантами (пыльца растений, бытовые аллергены, клещи домашней пыли, домашняя пыль, грибковые аллергены, эпидермальные аллергены животных и птиц, инсектные аллергены, химические вещества и другие микрочастицы).

Назаваль применяют в тех случаях, когда необходимо обеспечить защиту слизистой оболочки полости носа от воздействия аллергенов, поллютантов, химических и инфекционных агентов, присутствующих в воздухе, и других негативных факторов внешней среды. Речь идет о лечении и профилактике обострений аллергического и неаллергического ринита. При легкой степени аллергического ринита

Назаваль можно использовать в виде монотерапии, при средней степени – в составе комплексного лечения.

Назаваль, действуя как естественный барьер по отношению к аэроаллергенам, препятствует развитию аллергии и других поражений слизистой оболочки полости носа.

Клиническая эффективность спрея Назаваль подтверждена в многочисленных зарубежных и российских клинических исследованиях. Так, в открытом исследовании 30 пациентов обоего пола в возрасте 18–65 лет с аллергическим ринитом использовали препарат Назаваль. У 28 (99,6%) из них терапия оказалась высокоэффективной. На фоне применения Назавали значительно уменьшилась выраженность симптомов (вплоть до их полного купирования) и статистически достоверно снизилась назальная реактивность после провокации на причинно-значимый аллерген [16]. У четырех пациентов симптомы аллергического ринита не развились даже при провокации аллергеном в максимальной концентрации.

Высокую клиническую эффективность Назаваль про-





демонстрировал и у детей. В исследовании, проведенном под руководством профессора Н.А. Геппе в 2010 г., препарат Назаваль статистически достоверно влиял на все симптомы аллергического ринита: ринорею, чихание, зуд и отек слизистой оболочки [17].

Для профилактики обострения аллергического ринита Назаваль целесообразно применять заблаговременно (за две

недели до сезона пыления растений – предсезонная профилактика). При наличии других причин сенсibilизации (животные, птицы, аквариумные рыбки) препарат применяют до контакта с причинно-значимым аллергеном.

Безопасность спрея Назаваль относится к наивысшему классу по классификации средств медицинского назначения. Применение Назаваль не ог-

раничено возрастом. Препарат разрешен к применению в период гестации и лактации, что характеризует его как барьерное средство, лишенное системного действия. Назаваль не вызывает сонливости, не влияет на способность к управлению транспортным средством.

Противопоказанием для применения Назаваль является индивидуальная непереносимость его компонентов. 🌿

### Литература

1. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Российская ринология. 1993. № 1. С. 40–46.
3. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // Вестник оториноларингологии. 2000. № 3. С. 60–63.
4. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. 1997. № 4. С. 7–13.
5. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Schweltnus M., Lichaba M., Derman W. Respiratory tract symptoms in endurance athletes – a review of causes and consequences // Curr. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 23. P. 52–58.
7. Moreira A., Arsati F., Cury P.R. et al. Salivary immunoglobulin a response to a match in top-level brazilian soccer players // J. Strength. Cond. Res. 2009. Vol. 23. № 7. P. 1968–1973.
8. Vardiman J.P., Riggs C.E., Galloway D.L. et al. Salivary IgA is not a reliable indicator of upper respiratory infection in collegiate female soccer athletes // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2011. Vol. 36. № 3. P. 395–404.
9. Цыпкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В. и др. Мукозальный иммунитет и его особенности при хроническом полипозном риносинусите // Физиология и патология иммунной системы. 2010. Т. 14. № 8. С. 12–15.
10. Baumgarth N. The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions // Nat. Rev. Immunol. 2011. Vol. 11. № 1. P. 34–46.
11. Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? // J. Immunol. 2007. Vol. 178. № 1. P. 27–32.
12. Kaetzel C.S. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces // Immunol. Rev. 2005. Vol. 206. P. 83–99.
13. Khaitov M.R., Luss L.V., Polner S.A. et al. Global Atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. 2015.
14. Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 8. № 1. P. 1–9.
15. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // Allergy. 2006. Vol. 61. Suppl. 82. P. 1–20.
16. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Микеладзе К.Р. и др. Лечебное и профилактическое действие назального спрея Назаваль у больных аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. 2011. № 2. С. 73–80.
17. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., Колосова Н.Г. и др. Микродисперсный порошок целлюлозы в профилактике аллергического ринита у детей // Российский аллергологический журнал. 2010. № 4. С. 72–78.

### Allergic and Non-Allergic Rhinitis: Effectiveness of Barrier Methods

L.V. Luss, N.V. Shartanova, Ye.V. Nazarova

Institute of Immunology of FMBA of Russia

Contact person: Lyudmila Vasilyevna Luss, lusslv@yandex.ru

*Mucous membranes of the nose protect the organism from the negative effects of damaging environmental factors. The article analyzes the effectiveness of barrier methods of therapy in various forms of allergic and non-allergic rhinitis.*

**Key words:** allergic rhinitis, barrier functions of mucous membranes, barrier methods of therapy and prevention of allergic rhinitis, immune system of mucous membranes, protection lines of mucosal immune system, secretory immunoglobulins, Nazaval





# ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

**8-10 октября 2018 г.**

## **РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ (РГА) ПРИГЛАШАЕТ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТОЙ ОБЪЕДИНЕННОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ**

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин, курс последипломного обучения. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

Особое место будет уделено обсуждению стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология».

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в учебном корпусе № 6 академии, на 460, 220 (2 зала), 180, 160 и 100 человек.

В период проведения гастронедели в учебном корпусе № 6 РАНХиГС будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных медицинских изданий.

Ожидается около 4000 участников из России, стран СНГ, дальнего зарубежья.

Неделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2018 года**.

Перед неделей **с 5 по 7 октября 2018 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

**Вход на научные заседания гастронедели свободный**

**Почтовый адрес для справок, отправки тезисов и регистрационных карт:**  
Россия, 119146, Москва, а/я 31, "ГАСТРО"

**Телефон для справок +7 926 213-25-52**

**Электронная почта для справок: [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru), [fin.fin@ru.net](mailto:fin.fin@ru.net)**

**Электронная почта для приема тезисов и регистрационных карт:**  
**[rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru)**

**Адреса в интернете: <http://www.gastro.ru> , <http://www.liver.ru>**



Городская  
клиническая  
больница № 52  
(Москва)

# Системный контактный дерматит у пациентки с контактной сенсibilизацией к никелю

М.Ю. Передельская

Адрес для переписки: Марина Юрьевна Передельская, concy1984@gmail.com

*Классической аллергической реакцией на никель считается контактный дерматит. Однако в ряде случаев не исключено развитие системной реакции, обусловленной избыточным поступлением никеля в организм с пищей или вследствие медицинских манипуляций. В статье рассмотрен случай кожной системной реакции, проявившейся преимущественно генерализованной крапивницей, у пациентки с доказанной ранее кожной сенсibilизацией к никелю.*

**Ключевые слова:** системный контактный дерматит, аллергия на никель, аллергия на металлы

## Введение

Атопический и контактный дерматит, острая и хроническая крапивница, полиморфные генерализованные высыпания и зуд достаточно частое явление в практике аллерголога-иммунолога. Установить точную причину кожного поражения удается не всегда. На фоне длительной симптоматической терапии периодически возникают обострения, этиология которых остается неясной [1]. Аллергия на никель может проявляться контактным аллерги-

ческим дерматитом, системным контактным дерматитом, синдромом бабуина, хронической крапивницей, дисгидротической и везикулезной экземой, токсидермией, генерализованным зудом и др.

У пациентов с сенсibilизацией к никелю его избыточное поступление в организм с пищей способно спровоцировать развитие генерализованных кожных процессов [2, 3].

В одном из исследований [1] показана роль безникелевой диеты

у пациентов с идиопатическими формами кожных заболеваний. В исследовании участвовали пациенты с кожными заболеваниями, без атопического анамнеза и с отрицательными тестами на основные аллергены. Показано положительное влияние безникелевой диеты (ограничение продуктов с высоким содержанием никеля) на состояние кожи. Последующее введение в рацион продуктов с высоким содержанием никеля (провокационная проба) способствовало возобновлению кожного процесса. Следует отметить, что никелем богаты орехи, бобовые, чай, кофе, шоколад, капуста, шпинат, картофель (таблица).

Имеются данные о роли пищевого никеля в развитии системных дерматитов у лиц с аллергическим контактным дерматитом на никель.

Впервые никель был открыт в 1751 г. в виде соединения с мышьяком. Тогда он относился к числу полуметаллов, поскольку проявлял свойства и металла, и не-





металла. Однако в чистом виде его удалось выделить лишь в 1804 г.

Никель активно используют в современной промышленности, в частности для обмотки струн музыкальных инструментов, в производстве посуды, украшений (нанесение никеля на поверхность сплава придает изделию блеск), мебельной фурнитуры, железо-никелевых, никель-кадмиевых, никель-цинковых, никель-водородных аккумуляторов, ферритных материалов, а также как пигмент для стекла, глазури и керамики. Во многих химико-технологических процессах никель применяют в качестве катализатора. В аэрокосмической промышленности он используется для повышения теплоустойчивости сплавов [4, 5]. В медицине никель используют для изготовления брекетов (никелид титана), протезов, игл, металлических катетеров, сердечных клапанов, эндоваскулярных устройств и т.д.

Этот металл характеризуется высокой жаропрочностью, высокой коррозионной стойкостью в агрессивных средах. Свойство никеля, входящего в состав сплавов, повышающее химическую стойкость конечного изделия особенно важно в медицине: металлические элементы, предназначенные для длительной эксплуатации, часто подвергаются воздействию агрессивной среды. Считается, что никель попадает в организм через органы дыхания, депонируется в тканях организма, в частности в легких, и выделяется почками, проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Металл оказывает раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки. Карбонильный никель (применяется для придания поверхностям блеска) опасен тем, что в организме разлагается на никель и угарный газ, образуя при этом карбоксигемоглобин. Как следствие – нарушение процессов клеточного дыхания и образование сульфгидрильных групп клеточных ферментов.

#### Содержание никеля в продуктах

Продукты с высоким содержанием никеля (максимально исключить из употребления в пищу)	Продукты с умеренным содержанием никеля (употреблять ограниченно)	Продукты с низким содержанием никеля (базовые продукты)
Продукты (особенно содержащие кислоты), приготовленные в посуде из нержавеющей стали Консервированные продукты и напитки Сельдь, моллюски Маргарин Цельнозерновая мука (в том числе пекарский порошок) Какао, шоколад Ананасы, клубника, малина Арахис, миндаль, фундук Желатин, сухофрукты, солодка Бобовые: фасоль, чечевица, горох Соевый белковый порошок Шпинат, капуста, лук-порей, спаржа, лук, помидоры Чай Витамины и диетические добавки	Капуста, цветная капуста, брокколи, картофель, морковь, свекла, укроп, баклажаны, огурец, грибы, петрушка Напитки: кофе, вино, пиво	Мясо (все, включая птицу) Рыба (кроме сельди и моллюсков) Яйцо Молоко и молочные продукты Зерновые продукты Шлифованный рис Макароны изделия Выпечка (кроме изделий из цельнозерновой муки)

Лица, чья профессиональная деятельность связана с никелевым производством, часто страдают носовыми кровотечениями, атрофическим и субатрофическим ринитом, частыми и трудно поддающимися терапии синуситами, серым, устойчивым к удалению налетом на языке. При длительном трудовом стаже (не менее 5–10 лет) могут появляться хроническая головная боль, головокружение, раздражительность, хронические заболевания ЛОР-органов, боль в эпигастрии с формированием гипо- и анацидных гастритов, снижение аппетита. Не исключены нарушения функции печени, умеренная анемия, тенденция к лейкопении [6]. В литературе описан никелевый пневмокониоз.

Отравления никелем могут быть как острыми, так и хроническими. Для диагностики данного состояния рекомендуют определять уровень никеля в крови и моче [7].

Аллергические реакции на никель – явление не редкое. Никель занимает первое место среди триггеров развития контактного аллергического дерматита. Среди всех металлов именно с никелем связано большинст-

во аллергических реакций [8]. Аллергия на никель зарегистрирована у 8–10% (в Европе до 15%) женщин и 1–2% мужчин [9]. Гиперчувствительность к никелю проявляется как в виде местных, так и системных реакций. Обычно отмечают покраснение, шелушение, везикулезная сыпь. Не исключены и более серьезные проявления – системные дерматиты, экземы кистей рук, крапивница, ангиоотеки. С системными проявлениями никелевой аллергии связывают затруднение дыхания, мигренозные атаки, дискомфорт в груди, боль в сердце. Такие реакции регистрируются у пациентов после кардиохирургических операций с имплантацией никельсодержащих элементов. Как правило, реакции развиваются вскоре после операции (от двух дней до одного месяца) [10].

В основе механизма никелевой аллергии лежит замедленная аллергическая реакция с активацией Т-хелперов 17-го типа на фоне увеличения продукции интерлейкина 23.

В ортодонтической практике описаны случаи перекрестной реакции между никелем и палладием [11].



Кожные проявления у пациентки Н.

Обсуждается роль никеля в формировании дерматита у лиц с татуировками. Показано, что именно в местах татуировок повышен уровень ионов никеля, хрома, алюминия.

В кардиологии и сосудистой хирургии эндоваскулярные вмешательства проводятся у большинства пациентов с заболеваниями периферических сосудов. При операциях на сердце используются клапаны, скобы и прочие устройства. Некоторые из них изготовлены из сплавов, содержащих никель. Не случайно в ряде ситуаций после установки подобных металлических биоустройств развиваются системные реакции [12, 13]. Например, описана системная диффузная сыпь после установки стента из нержавеющей стали у пациента с ранее диагностированной аллергией на никель [14]. У 56-летнего пациента анафилактическая реакция и генерализованная тяжелая крапивница развились после установки импланта, содержащего никель (митральный клапан). После удаления клапана крапивница была полностью купирована. В ходе диагностических мероприятий был получен положительный аппликационный тест с никелем [10]. У пациентов, перенесших установку имплантов, содержащих никель, по поводу воронкообраз-

ной грудной клетки, повышается концентрация никеля в тканях, крови и моче.

Для диагностики контактной никелевой аллергии используют аппликационные тесты. Они позволяют выявить гиперчувствительность замедленного типа, лежащую в основе большинства реакций на никель.

### Клинический случай

Пациентка Н. 32 лет поступила в аллергологическое отделение с клиническими проявлениями крапивницы. Жалобы на зудящие уртикарные высыпания на теле с интенсивностью зуда до 8–9 баллов (по десятибалльной Визуальной аналоговой шкале), количество высыпаний свыше 50. Аллергологический анамнез: в течение длительного периода в месте контакта с ювелирными изделиями из неблагородных металлов высыпания на коже, которые сопровождалась интенсивным зудом и разрешались шелушением. Ранее проведенное тестирование с использованием аппликационных тестов – положительная реакция с никелем. За неотложной медицинской помощью пациентка обратилась по поводу зудящих высыпаний на теле в большом количестве в течение суток.

Назначенные парентерально антигистаминные препараты (АГП) первого поколения – без эффекта, высыпания усилились. Пациентка была госпитализирована в аллергологический стационар.

При поступлении состояние средней тяжести, эмоционально лабильна, фиксирована на собственных ощущениях, плаксива. На коже лица, верхних, нижних конечностей, туловища обильная мелкопятнистая розовая сыпь (диаметр до 0,5 см), склонная к слиянию. Соматический статус без особенностей.

Для купирования зуда и высыпаний большой назначили терапию АГП первого поколения парентерально, однако высыпания прогрессировали и распространялись по поверхности тела, сливаясь в гигантские пятна. После этого была начата терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) парентерально – преднизолон 120 мг. Высыпания уменьшились на короткий период (около двух часов), но затем стали появляться новые элементы в большом количестве. По словам пациентки, прием пищи также усиливал высыпания. Употребление воды, чая, хлебобулочных изделий, питьевых йогуртов не влияло на кожный процесс, а употребление в пищу макаронных изделий, каши, творога усугубляло его. Кроме того, такие манипуляции, как внутривенные инъекции или забор крови из вены, вызывали резкое усиление высыпаний с распространением от места инъекции по всей поверхности руки (рисунок).

При детальном сборе анамнеза выяснилось, что накануне дебюта крапивницы пациентка при-

Аллергия на никель может проявляться контактным аллергическим дерматитом, системным контактным дерматитом, синдромом бабуина, хронической крапивницей, дисгидротической и везикулезной экземой, токсидермией, генерализованным зудом и др. У пациентов с сенсibilизацией к никелю его избыточное поступление в организм с пищей способно спровоцировать развитие генерализованных кожных процессов



обрела кофемашину (с металлическими никелированными деталями) и начала ее активно использовать.

На основании указания в анамнезе на контактный дерматит на никель, появления высыпаний на фоне массивного контакта с никелированными металлическими изделиями был установлен диагноз системного контактного дерматита, аллергии на никель. Инъекционная терапия была прекращена, и начато лечение пероральными ГКС и АГП второго поколения. Рекомендовано приготовление и прием пищи с использованием керамической и деревянной посуды. Через три

дня отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса.

Общий анализ крови: умеренный лейкоцитоз до  $11 \times 10^9/\text{л}$ , без сдвига лейкоцитарной формулы влево, с нормализацией показателей в течение семи дней. Скорее всего системный контактный дерматит – следствие попадания никеля с продуктами питания, а также в ходе инфузионной терапии (никель входит в состав игл).

### Заключение

Учитывая широкое применение никеля в производстве и быту, важно помнить о потенциаль-

ных системных реакциях на него. Кожные реакции могут наблюдаться не только в месте контакта с металлическим изделием, но и за его пределами.

Особого внимания требуют пациенты с установленными имплантатами любой локализации, лица с татуировками. Следует помнить, что ионы металлов, входящих в состав красок и био-металлических изделий, длительно персистируют в организме и контактируют с иммунной системой. В результате повышается риск развития аллергической реакции, особенно у пациентов с ранее диагностированной реакцией на никель. 🌿

### Литература

1. Antico A., Soana R. Nickel sensitization and dietary nickel are a substantial cause of symptoms provocation in patients with chronic allergic-like dermatitis syndromes // Allergy Rhinol. (Providence). 2015. Vol. 6. № 1. P. 56–63.
2. Guerra L., Rogkakou A., Massacane P. et al. Role of contact sensitization in chronic urticarial // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56. № 1. P. 88–90.
3. Schiavino D. Systemic nickel allergy // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2005. Vol. 18. Suppl. 4. P. 7–9.
4. Производство никеля. Обзор отрасли. 2003 // escos-man.hse.ru/data/672/554/1217/Proizvodstvo\_nikelya.pdf.
5. Никель и его формы // www.metotech.ru.
6. Сюрин С.А., Буракова О.А. Условия труда и профессиональная патология работников электролизного предела никеля // Гигиена и санитария. 2012. № 2. С. 30–33.
7. Чертко Н.К. Биологические функции химических элементов. Минск: Четыре четверти, 2012.
8. Almutairi N., Almutawa F. Allergic contact dermatitis pattern in Kuwait: nickel leads the pack. In-depth analysis of nickel allergy based on the results from a large prospective patch test series report // Postepy Dermatol. Allergol. 2017. Vol. 34. № 3. P. 207–215.
9. Linauskienė K., Malinauskienė L., Blažienė A. Metals are important contact sensitizers: an experience from Lithuania // Biomed Res. Int. 2017.
10. Dominguez-Massa C., Bel-Minguez A.M., Perez-Guillen M. et al. Mitral ring extraction due to nickel allergy // Ann. Thorac. Surg. 2018. Vol. 105. № 4. P. e177–e178.
11. Fujii Y. Severe dermatitis might be caused by a cross-reaction between nickel and palladium and dental amalgam resolved following removal of dental restorations // Clin. Case Rep. 2017. Vol. 5. № 6. P. 795–800.
12. Franzen D.P., Lang C., Agorastos N. et al. Evaluation of nickel release from endobronchial valves as a possible cause of hypersensitivity pneumonitis in a patient treated with bronchoscopic lung volume reduction // Int. Arch. Allergy Immunol. 2017. Vol. 174. № 3–4. P. 144–150.
13. Манолѝек J., Андѝонов Ё I., Stejskal V. et al. Hypersensitivity to material and environmental burden as a possible cause of late complications of cardiac implantable electronic devices // Europace. 2017.
14. Univers J., Long C., Tonks S., Freeman M.B. Systemic hypersensitivity reaction to endovascular stainless steel stent // J. Vasc. Surg. 2018. Vol. 67. № 2. P. 615–617.

### Systemic Contact Dermatitis in a Patient with Contact Sensitization to Nickel

M. Yu. Peredelskaya

City Clinical Hospital № 52 (Moscow)

Contact person: Marina Yuryevna Peredelskaya, concy1984@gmail.com

*The contact allergic dermatitis is a classic allergic reaction to nickel. Although some patients can develop a systemic reaction to this metal. Such reactions are possible with its excessive intake with food or when it gets into the body as part of bio-devices. This article is devoted to the clinical case of a skin systemic reaction of generalized urticaria in a patient with previously proven skin sensitization to nickel.*

**Key words:** systemic contact dermatitis, nickel allergy, metal allergy





# Аллергические заболевания и окружающая среда. Проблемы и пути решения

*Аллергические заболевания характеризуются гетерогенностью и обусловлены взаимодействием наследственных факторов и факторов окружающей среды. Противоаллергическое лечение должно начинаться с комплекса мероприятий, направленных на исключение (элиминацию) или ограничение воздействия причинно-значимых аллергенов.*

*В рамках Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению» состоялся симпозиум компании «Замбон Фарма», на котором прозвучали доклады о влиянии факторов окружающей среды на развитие аллергических заболеваний. В ходе мероприятия были также рассмотрены способы профилактики и лечения аллергического ринита, в частности с применением современных барьерных методов предотвращения контакта с аллергенами.*



Профессор, д.м.н.  
Т. Попов

Симпозиум открыл д.м.н., профессор Клиники аллергии и астмы Медицинского университета (София, Болгария) Тодор ПОПОВ. Он отметил, что одним из самых распространенных аллергических заболеваний является поллиноз (аллергический ринит), вызываемый пылью растений. Перенос пыли осуществляется ветром, реже водой, а также животными, в основном насекомыми.

## Обзор текущей ситуации окружающей среды: внешние и внутренние факторы

В большинстве случаев поллиноз вызывает пыльца ветроопыляемых растений. Она имеет чрезвычайно малые размеры, образуется в огромных количествах и легко разносится ветром, вызывая аллергические реакции у чувствительных к ней лиц. В разных климатических зонах распространенность поллиноза зависит от произрастающих в них растений. Так, в Северной Европе основными аллергенными растениями являются береза, злаки, в Центральной Европе – лиственные деревья, злаки, в Восточной – злаки, полынь, амброзия. Развитие аллергии у жителей Средиземноморья связано с пылью злаковых, пустынной, оливковых и кипарисовых деревьев. Как показывают аэриобиологические и аллергологические исследования, пыльцевая карта Европы меняется под воздействием антропогенных факторов. Имеются в виду культуральные факторы (интродукция

растений для городских парков), интернациональная миграция (колонизация амброзией разных частей Европы), изменение климата<sup>1</sup>. Из нескольких сотен тысяч растений, продуцирующих пыльцу, около ста вызывают аллергию. Причинно-значимым аллергеном является пыльца, зерна которой:

- содержат аллергены, вызывающие специфический аллергический ответ у предрасположенных лиц;
- продуцируются в большом количестве или продуцируются растениями, произрастающими в изобилии;
- распространяются на дальние расстояния.

Пыльцевые паттерны и морбидность меняются вследствие увеличения продолжительности сезона цветения растений, инициирующих сезонную аллергию и астматические атаки, а также повышения уровня диоксида углерода (CO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup> D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // Allergy. 2007. Vol. 62. № 9. P. 976–990.



## Сателлитный симпозиум компании «Замбон Фарма»

и температуры воздуха. Это приводит к интенсивному росту растений и продуцированию пыльцы в больших объемах. Максимальная концентрация пыльцы обычно приходится на ранние утренние часы. Интенсивность аллергической реакции зависит от количества и аллергенности пыльцы, а также продолжительности сезона пыления. Среди растений «чемпионом» аллергенной мощи считается амброзия. Куст амброзии за сутки выделяет до 1 млн зерен пыльцы. Один из основных аллергенов амброзии белок Amb a1, содержащийся в оболочке зерна, высоко активен в отношении иммунной системы. Проникая в дыхательные пути, он вызывает аллергическую реакцию и стимулирует выработку иммуноглобулина (Ig) класса E. Несмотря на то что родина амброзии – Северная Америка, сорняк активно распространяется по всей территории Европы. Скорее всего этому способствуют изменения природных условий, вызванные деятельностью человека. Математическая модель, построенная на основе результатов экспериментальных исследований, показала, что в условиях повышенной концентрации CO<sub>2</sub> эволюционные преимущества имеют растения, продуцирующие пыльцу в больших объемах<sup>2</sup>.

По мнению экспертов Всемирной аллергологической организации, помимо загрязнения воздуха промышленными выбросами и выхлопами автотранспорта тенденция к росту заболеваемости аллергией может быть обусловлена кардинальными изменениями климата. Такие изменения, в том числе глобальное потепление, связанное с деятельностью человека, не могут не влиять на биосферу, биоразнообразие и окружающую среду. Специалисты утверждают, что изменение климата негативно отражается на состоянии здоровья человека, что проявляется ростом распространенности аллергических респираторных заболеваний и бронхиальной астмы (БА), изменением пространственного и временного распределения аллергенов (пыльцы, плесени и клещей)<sup>3</sup>. По данным наблюдений, меняется и продолжительность сезона пыления. Потепление будет усиливаться с увеличением расстояния от экватора. Например, сезон пыления в Северной Америке значительно удлиняется с увеличением северной широты и незначительно уменьшается к наиболее южной точке<sup>4</sup>. Не следует забывать и о других факторах, влияющих на развитие аллер-

гических заболеваний. Речь прежде всего идет об изменениях в диете, повышении уровня гигиенических стандартов, а также любом ином воздействии, ограничивающем раннее высвобождение аллергенов и обеспечивающем нормальное развитие иммунной системы. Современные офисные и жилые помещения становятся все более герметичными. С одной стороны, это позволяет предотвратить проникновение загрязненного воздуха внутрь помещения, с другой – концентрация загрязняющих веществ достигает критического уровня, внутри помещения появляются сырость, плесень, грибки и клещи, которые играют немаловажную роль в развитии аллергических заболеваний, в том числе аллергического ринита. В странах Евросоюза ненадлежащее качество воздуха внутри помещений приводит к потере 2 млн здоровых лет жизни ежегодно. Европейские специалисты, разработавшие стандарты для обеспечения адекватного качества воздуха в помещении, ведущую роль отводят вентиляции как фактору, снижающему заболеваемость аллергическими респираторными заболеваниями и повышающему качество жизни.

### ARIA и изменение паттернов эпидемиологии аллергического ринита под влиянием окружающей среды

По словам профессора Т. Попова, в структуре аллергических заболеваний одну из лидирующих позиций занимает аллергический ринит (АР). Целью программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму), подготовленной экспертами Всемирной организации здравоохранения в 1999 г., была разработка новой классификации АР, а также

основных принципов ведения пациентов с данным заболеванием. Рекомендации ARIA, основанные на принципах доказательной медицины, были опубликованы в 2001 г. С тех пор в них неоднократно вносились изменения и дополнения. В 2010 г. эксперты обновили руководство по лечению АР и БА. В настоящее время, согласно ARIA, аллергический ринит классифицируют в зависимости от длительности симптомов

(интермиттирующий и персистирующий), выраженности симптомов и степени снижения качества жизни (легкий, среднетяжелый и тяжелый). Интермиттирующий АР характеризуется легкой, средней и среднетяжелой симптоматикой, персистирующий – легкой и среднетяжелой. Следует отметить, что при подготовке рекомендаций по лечению того или иного заболевания оценки влияния доказательных принципов на эффективность недостаточно. В рекомендациях ARIA-2010 впервые была использована система градации доказательств GRADE (Grading

<sup>2</sup> Stinson K.A., Brophy C., Connolly J. Catching up on global change: new ragweed genotypes emerge in elevated CO<sub>2</sub> conditions // *Ecosphere*. 2011. Vol. 2. № 4.

<sup>3</sup> D'Amato G., Holgate S.T., Pawankar R. et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization // *World Allergy Organ. J.* 2015. Vol. 8. № 1. P. 25.

<sup>4</sup> Ziska L., Knowlton K., Rogers C. et al. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. № 10. P. 4248–4251.



of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Это метод оценки достоверности доказательств (известный как качество доказательств или уверенность в оценках эффекта) и силы рекомендаций в области здравоохранения. Согласно системе GRADE, рекомендации могут быть либо сильными, высокого качества, либо среднего, низкого и очень низкого (условными) в зависимости от уверенности экспертов в том, что принесет пациентам больше пользы, чем вреда. Формулировки рекомендаций отражают их силу.

Согласно ARIA, пациенты с симптомами ринита должны пройти обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение кожных проб, определение сывороточного общего IgE, сывороточного и назального специфического IgE, назальный тест, изучение факторов экспозиции окружающей среды. Кроме того, могут потребоваться исследования медиаторов аллергической реакции, цитологическое и гистологическое исследование, оп-

ределение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

На этапе первичной помощи алгоритм лечения пациента с симптомами АР включает обязательную оценку тяжести состояния, длительности заболевания, принимаемых ранее медикаментов.

В основе лечения пациентов с АР лежит ступенчатый принцип с использованием как немедикаментозных, так и медикаментозных методов. Немедикаментозное лечение заключается в устранении контакта с причинно-значимым аллергеном. Медикаментозное лечение предусматривает применение симптоматических и патогенетических лекарственных средств. Кроме того, для приостановления процесса развития аллергического заболевания проводится аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Другие относительно новые направления в терапии персистирующего АР подразумевают применение  $H_3$ -антигистаминных средств, агонистов Toll-подобных рецепторов, порошка и микроэмуль-

сии целлюлозы, новых биомолекулярных форм, а также омализумаба<sup>5</sup>. Необходимо помнить, что АР является независимым фактором риска развития БА. Именно поэтому все пациенты с АР, особенно с тяжелой персистирующей формой, должны проходить обследование на наличие БА. Своевременное выявление и адекватный контроль БА благоприятно отражаются на ходе лечения АР. В свою очередь эффективное лечение ринита позитивно сказывается на течении БА.

Профессор Т. Попов отметил, что на развитие и распространенность аллергических заболеваний влияют изменения окружающей среды. Это требует создания новых технологий, основанных на измерении компонентов выдыхаемого воздуха с применением физических, электрохимических и иммунологических методов. Безусловно, применяемая тактика будет зависеть от географического расположения и социально-экономического развития конкретной страны.



Профессор, д.м.н.  
Л.В. Лусс

**П**о словам д.м.н., профессора, заведующей научно-консультативным отделением Института иммунологии Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) Людмилы Васильевны ЛУСС, взаимодействие организма с внешней средой осуществляется через слизистые оболочки, покрывающие все полые орга-

### Слизистая оболочка носа на страже здоровья. Механизмы защиты

ны, сообщающиеся с внешней средой (респираторный тракт, носоглотка, слуховые проходы, внутренняя поверхность век и др.). Площадь поверхности слизистых тканей человека достигает 300–400 м<sup>2</sup>. На иммунное обеспечение такого пространства требуется огромное количество клеток и молекул. В процессе эволюции сформировалась система мукозального иммунитета – часть иммунной системы, ассоциированная со слизистыми оболочками различных систем организма.

Впервые понятие мукозального иммунитета в 1930-х гг. сформулировал А.М. Безредка, указав на важнейшую роль системы иммунитета, связанной со слизистыми оболочками. Мукозальный иммунитет обеспечивает защиту слизистых оболочек от

негативного влияния факторов внешней среды (антигенов и аллергенов) за счет взаимодействия, взаиморегуляции клеток иммунной системы, находящихся в слизистой оболочке и соединительной ткани. Местный иммунитет – первый барьер иммунной защиты организма, предотвращающий проникновение аллергенов и инфекционных агентов внутрь и обезвреживающий их непосредственно в месте проникновения.

В настоящее время выделяют такое направление мукозального иммунитета, как мукозальная иммунология. Мукозальная иммунная система является автономной подсистемой интегральной иммунной системы. К мукозальному отделу иммунной системы относят иммунологически значимые структуры:

<sup>5</sup> Klimek L., Mullol J., Hellings P. et al. Recent pharmacological developments in the treatment of perennial and persistent allergic rhinitis // Expert Opin. Pharmacother. 2016. Vol. 17. № 5. P. 657–669.





## Сателлитный симпозиум компании «Замбон Фарма»

- эпителиальный слой слизистых оболочек и субэпителиальное пространство;
- собственную пластину (*lamina propria*), содержащую свободные лимфоциты;
- структурированную лимфоидную ткань, а также лимфатические узлы, дренирующие эти тканевые сегменты.

Главной составляющей мукозальной иммунной системы является мукозоассоциированная лимфоидная ткань. Слизистая оболочка состоит из трех слоев: верхнего (эпителий), среднего (соединительная ткань) и внутреннего (гладкомышечные волокна). Важнейшая роль отводится верхнему слою – эпителию, состоящему из трех типов клеток. Мерцательный эпителий снабжен ресничками, способными быстро двигаться. Бокаловидные (одноклеточные) клетки вырабатывают слизь. Вставочные эпителиоциты (короткие и длинные) располагаются между мерцательными клетками. Микроворсинки на верхушке эпителиоцитов защищают организм от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Среди функций носовой полости выделяют дыхательную, обонятельную, резонаторную, защитную. Защитная функция обеспечивается участием неспецифических и специфических механизмов системы иммунитета.

Иммунная система слизистых оболочек носа, как и системный иммунитет, реализует защиту слизистых оболочек с помощью факторов врожденного и приобретенного иммунитета. Основными звеньями врожденного иммунитета слизистых оболочек являются гуморальное (барьерные белки муцины, кателицидины, лектины, лизоцим, лактоферрин, цитокины и др.) и клеточное (дендритные клетки, моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы). Адаптивный иммунитет слизистых оболочек, представляющий собой конституциональную структуру, присутствует

уже при рождении, но его функциональная активность недостаточна. Требуется активация, в частности, за счет появления в лимфоидных фолликулах герминативных центров, где происходит пролиферация лимфоидных клеток. Там же находится значительное количество В-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих Ig различных классов.

Иммунная система слизистых оболочек полости носа имеет две линии защиты. Первая, «иммунная охрана», направлена на защиту от проникновения болезнетворных агентов внутрь клеток. Иммунное очищение (клиренс) выполняет задачу распознавания, инактивации, деструкции, обезвреживания и удаления чужеродного антигенного материала, проникшего сквозь эпителий. Защитная функция осуществляется за счет эпителиальных клеток слизистой оболочки носа, вырабатывающих неспецифические факторы защиты с бактерицидной, бактериостатической и противовирусной активностью. Кроме того, первая иммунная линия защиты организма реализуется посредством мукозальной функции, которая обеспечивает защиту слизистых оболочек за счет продукции антител и их секреторных компонентов. Уже с рождения при контакте с внешней средой у ребенка срабатывают механизмы адаптивного иммунитета. Взаимосвязь лимфоцитов с эпителиальными клетками обеспечивает нормальное функционирование мукозального иммунитета, в основе которого лежит продукция секреторных IgA и IgM.

Секреторный IgA, представленный димером, связывается с секреторным компонентом. Он является продуктом эпителиальной клетки, которая выставляет его в качестве рецептора на своей базальной поверхности, и путем эндоцитоза транспортируется к ее апикальной поверхности, где секретруется в полость носа и смешивается со слизью. При этом внутренняя часть рецептора остается в цитозоле. Концентрация секреторного IgA бо-

лее чем в 100 раз превышает таковую секреторного IgM. Этим объясняется эффективность и особенность действия секреторного IgA<sup>6,7</sup>.

Секреторный IgM – пентамер, способный связываться со своим секреторным компонентом. Секреторный компонент защищает молекулу Ig от бактериального протеолиза, в результате чего секреторные Ig эффективно агглютинируют бактерии и связывают растворимые антигены. Помимо секреторных Ig носовой секрет содержит Ig системного типа, прежде всего IgG, а также следовые количества IgD, IgE. Они вносят определенный вклад в иммунную охрану слизистой оболочки, но без секреторного компонента быстро подвергаются протеолизу.

Вторая линия иммунной защиты слизистой оболочки обеспечивает элиминацию возбудителей инфекции, аллергенов и других антигенов, уже проникших в организм, и предполагает включение факторов как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Эта система компонента (группа более чем из 20 белков) участвует в каскадной иммунной реакции, направленной на удаление повреждающих агентов из организма. В свою очередь цитокины влияют на регуляцию воспалительного процесса. Естественные киллеры активны в отношении поврежденных клеток, в том числе опухолевых. Эозинофилы, тучные клетки, находящиеся в слизистой оболочке, играют существенную роль в развитии аллергического воспаления. Нейтрофилы, макрофаги – клетки, обладающие фагоцитарной и бактерицидной активностью. В адаптивном иммунитете главная роль во второй линии защиты отводится В-лимфоцитам, продуцирующим IgG, или антитела памяти. В отличие от слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, где подавляющее большинство клеток представлено Т-клетками фенотипа CD8+, в слизистой оболочке полости носа преобладает Т-хелперная субпо-

аллергология и иммунология

<sup>6</sup> Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? // J. Immunol. 2007. Vol. 178. № 1. P. 27–32.

<sup>7</sup> Kaetzel C.S. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces // Immunol. Rev. 2005. Vol. 206. P. 83–99.





## Всероссийская конференция «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению»

пуляция клеток с фенотипом CD4+. Не случайно реакции гиперчувствительности к аллергенам и микробам чаще развиваются в слизистой оболочке носа и дыхательных путях.

Среди основных специфических методов профилактики и лечения АР ключевую роль играют элиминация причинно-значимых аллергенов и АСИТ. Выбор неспецифических методов защиты слизистой оболочки зависит от возраста пациента и стадии заболевания. В клинической практике применяются антигистаминные препараты, назальные глюкокортикостероиды (ГКС), антилейкотриеновые препараты.

Барьерные методы защиты слизистой оболочки по принципу дейст-

вия подразделяют на механические (фильтры), химические и сочетанные. Механические барьерные методы имеют ряд недостатков. Их с осторожностью применяют у детей и пациентов, имеющих риск носового кровотечения, а также у лиц с искривлением перегородки носа, полипами, БА. При ношении фильтров нужно меньше разговаривать и стараться дышать носом. Применение многих из этих методов ограничено в различные сезоны, особенно в зимний период. Тем не менее барьерные методы, снижающие и предупреждающие проницаемость слизистых оболочек для аллергенов, приобретают особую

актуальность. Повышенное внимание барьерным методам уделяется в случае серьезных ограничений для приема фармакологических препаратов, в период гестации, лактации, раннем детском возрасте, при наличии лекарственной аллергии и непереносимости.

Одним из препаратов, защищающих слизистую оболочку носа и препятствующих проникновению в организм разнообразных аэроаллергенов и поллютантов, является назальный спрей Назаваль. Это средство высокого класса безопасности и эффективности. Препарат используется для профилактики и комплексной терапии АР.



Д.м.н.  
Н.В. Шартанова

**З**аведующая поликлиническим отделением № 1 ФГБУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» ФМБА России, д.м.н. Наталья Валерьевна ШАРТАНОВА подчеркнула, что в настоящее время аллергические заболевания поражают более 40% населения планеты. Свыше 500 млн человек в мире страдают АР, у 10–25% населения развитых стран наблюдаются симптомы АР.

В США распространенность АР составляет 10–30% взрослого населения, в Англии – 24%, Германии – 13–19,6%. В разных регионах России распространенность АР колеблется от 12,7 до 24%. В детской популяции данный показатель выше – 40%.

Последние десятилетия отмечается тенденция к глобальному росту заболеваемости АР. Не последнюю роль в этом играют внутрижилищ-

### Барьерные средства в терапии аллергического ринита: от клинических исследований до лечебной практики

ные и внешние загрязнители и аллергены. Статистические данные не отражают истинного уровня распространенности АР, поэтому для адекватной оценки частоты АР в разных климатических зонах необходимы крупномасштабные исследования.

Высокая распространенность АР представляет не только медицинскую, но и медико-социальную проблему. Заболевание существенно снижает качество жизни, тесно связано с БА, способствует развитию других заболеваний ЛОР-органов.

Основными целями терапии АР являются восстановление носового дыхания, уменьшение воспаления и симптомов заболевания, профилактика сопутствующих осложнений. Данные исследований показали, что из 10 000 человек общей популяции АР страдают 23%. В 45% случаев имеет место гиподиагностика. АР верифицируется в 55% случаев, причем только 47% пациентов получают лечение.

В Институте иммунологии был проведен ретроспективный анализ 1000 амбулаторных карт пациентов с АР (средний возраст больных – 34,7 года). Аллергический ринит диагностирован у 980 пациентов. Лишь в 10% случаев диагноз уста-

новлен при первичном осмотре врачом первичного звена.

Пациенты с АР поздно обращаются к аллергологу – в среднем спустя десять лет от дебюта заболевания. Кроме того, 10% больных долгое время находятся под наблюдением ЛОР-врачей, получают хирургическое лечение, терапию пролонгированными ГКС. Лишь в 17% случаев при установленном диагнозе и своевременном обращении к аллергологу проводится АСИТ. Неадекватное лечение опасно осложнениями, такими как БА, синуситы, отиты.

Возможными причинами гиподиагностики АР могут быть недостаточная подготовка врачей первичного звена, низкая обращаемость пациентов с минимальными симптомами, недоступность специализированной помощи, особенно в регионах.

В согласительном документе ARIA-2014 предусмотрена ступенчатая терапия АР, причем на всех ступенях первоочередной остается элиминация аллергенов.

К сожалению, и в России, и за рубежом не всегда соблюдаются рекомендации по лечению АР. Так, результаты датского исследования подтвердили активное использование ГКС при АР. Из каждых 15 больных АР только один получал АСИТ, а 14 регулярно



## Сателлитный симпозиум компании «Замбон Фарма»

принимали системные ГКС во время пика пыления<sup>8</sup>.

Таким образом, в настоящее время в зарубежных и федеральных согласительных документах предусмотрено внедрение новых стандартов лечения и профилактики аллергических заболеваний: элиминация, фармакотерапия, АСИТ и образовательные программы для пациентов и врачей. При аллергическом воспалении проницаемость естественных барьеров кожи и слизистых оболочек повышается, что облегчает проникновение аллергенов и способствует формированию аллергии. Особую актуальность приобретают барьерные методы профилактики, способствующие уменьшению контакта слизистой оболочки с аллергеном. Одним из наиболее эффективных и распространенных барьерных средств признан спрей Назаваль. Он не относится к лекарственным средствам, поскольку не оказывает прямого фармакологического действия. При нанесении на слизистую оболочку носа Назаваль выполняет роль физического барьера для аллергенов, микроорганизмов и вирусов. История создания спрея началась в 1994 г. в Великобритании. Сын Майка Джеймса, работавшего на фабрике по производству косметической продукции, страдал респираторной аллергией. М. Джеймс обратил внимание, что, несмотря на клубы целлюлозной пыли на заводе, рабочие даже без защитных средств не чихают и не кашляют. Он принес немного целлюлозного порошка домой и попросил сына вдохнуть его. К удивлению отца, у сына проявления аллергии несколько уменьшились. М. Джеймс решил, что целлюлозный порошок может помочь людям, страдающим аллергией. Ему потребовалось семь лет, чтобы создать уникальную специальную запатентованную систему, способную распылять действующее вещество, получить одобрение Агентства по конт-

ролю за лекарственными средствами и зарегистрировать изобретение как изделие медицинского назначения. С тех пор Назаваль успешно применяется в целях профилактики для снижения риска обострения АР. Препарат можно использовать в целях ситуационной защиты при круглогодичном рините (аллергия на домашнюю пыль, животных и др.) и сезонной защиты в период пыления растений.

В открытом исследовании изучали лечебное и профилактическое действие назального спрея Назаваль у 30 больных АР. Ученые сравнивали результаты провокационных тестов причинно-значимых аллергенов, полученных до и после применения препарата. У 28 (99,6%) пациентов при использовании Назавали отмечалось статистически достоверное уменьшение назальной реактивности на аллерген. В среднем Назаваль обеспечивал защиту при четырехкратном увеличении концентрации аллергена. У четырех пациентов симптомы АР не развились даже при провокации аллергеном в максимальной концентрации<sup>9</sup>.

Несколько исследований эффективности спрея Назаваль проведено в Великобритании. В частности, по завершении шестинедельной терапии свыше 70% участников оценили эффективность порошка целлюлозы как хорошую или высокую. По статистическим данным, скорость достижения облегчения симптомов у добровольных участников исследования составила от 0,1 до трех часов, что означало быстрое начало действия средства. Из 102 участников у 78 не зарегистрировано ни одного приступа АР. Впервые с наступлением активного сезона пациенты не отмечали боли в горле, водянистых выделений из носа, чихания и слезотечения. Показатель эффективности в целом составил 77%<sup>10</sup>. Таким образом, инертный порошок целлюлозы, попадая в носовую

полость, предотвращает развитие аллергической реакции на пыльцу растений и другие раздражители и представляет собой достойную альтернативу профилактическим фармацевтическим препаратам.

В заключение Н.В. Шартанова подчеркнула, что в случае аллергических заболеваний, в частности АР, необходимо применять персонализированный подход к каждому пациенту. В арсенале специалистов должны быть современные барьерные средства, используемые в качестве дополнительной терапии к основному лечению и в виде монотерапии.

### Заключение

**Н**азаваль представляет собой микродисперсный порошок целлюлозы в спрее-дозаторе. Механизм действия заключается в защите слизистой оболочки носа от попадания в организм аэроаллергенов (пыльцы растений, бытовых аллергенов, эпидермальных аллергенов животных и птиц) и других аэрополлютантов при вдыхании воздуха. Назаваль является средством профилактики развития симптомов аллергического ринита: зуда в носу, отека слизистой оболочки носа и нарушения носового дыхания, обильных слизистых выделений из носа, приступов чихания и зуда глаз.

Спрей рекомендован в качестве противоаллергического средства, которое подходит для регулярного использования в весенне-летний сезон, характеризующийся цветением растений и наличием в воздухе большого количества аллергенов.

Назаваль не содержит действующих фармакологических веществ и не обладает системным действием. Его можно применять у детей и пожилых лиц, а также в период гестации и лактации. 🌿

<sup>8</sup> Aasbjerg K., Torp-Pedersen C., Backer V. Specific immunotherapy can greatly reduce the need for systemic steroids in allergic rhinitis // Allergy. 2012. Vol. 67. № 11. P. 1423–1429.

<sup>9</sup> Ильина Н.И., Курбачева О.М., Микеладзе К.Р. и др. Лечебное и профилактическое действие назального спрея Назаваль у больных аллергическим ринитом. Обзор зарубежных и отечественных клинических исследований // Российский аллергологический журнал. 2011. № 2. С. 73–80.

<sup>10</sup> Josling P., Steadman S. Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis // Adv. Ther. 2003. Vol. 20. № 4. P. 213–219.



# Эпопея об АСИТ

*Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – эффективный метод лечения аллергических заболеваний, характеризующийся обширной доказательной базой. В настоящее время АСИТ успешно применяется при контролируемой бронхиальной астме легкой и среднетяжелой степени, аллергическом рините, конъюнктивите. АСИТ позволяет предупредить переход заболевания в более тяжелую форму, способствует достижению длительной ремиссии и повышению качества жизни пациентов.*



Профессор, д.м.н.  
Н.Г. Астафьева

**К**ак отметила д.м.н., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, профессор Наталья Григорьевна АСТАФЬЕВА, аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – метод с более чем столетней историей сегодня переживает вторую молодость в сфере развития новейших технологий. История АСИТ – это длинный путь от эмпирических знаний, индивидуального опыта к доказательной медицине и применению в реальной практике. Впервые АСИТ как метод была описана в 1911 г. британски-

## Роман BREATH. Зачем нужны исследования в реальной практике

ми аллергологами Леонардом Нуном и Джоном Фрименом. В нашей стране научный и врачебный опыт использования АСИТ неразрывно связан с именем академика А.Д. Адо. Под его руководством проводились исследования аллергенов, изучалась проблема их стандартизации, впервые начали создаваться и внедряться в практическое здравоохранение методы аллергенспецифической диагностики и АСИТ при поллинозах и других аллергических состояниях. Многолетний российский опыт применения АСИТ при аллергии, в том числе бронхиальной астме (БА), подтвердил ее высокую эффективность.

Последние десятилетия на смену эмпирическим исследованиям, исследованиям типа «случай – контроль» пришла доказательная медицина.

По мнению Арчибалда Кокрана – основоположника идеи доказательной медицины, общество пребывает в неведении об истинной эффективности терапевтических вмешательств. По современным стандартам, адекватно оценить эффективность методов лечения и профилактики можно только в до-

казательных и объективных рандомизированных контролируемых испытаниях.

В основе оценки вмешательств в доказательной медицине лежит принцип трех E: efficacy (эффективность), effectiveness (действенность), efficiency (экономическая эффективность). Данные клинических исследований считаются золотым стандартом, хотя и не всегда отражают реальную клиническую картину<sup>1</sup>.

Об эффективности лечения свидетельствуют результаты систематических обзоров рандомизированных клинических исследований (РКИ) или отдельных РКИ. В случае подтверждения эффективности АСИТ возникают сложности с использованием критериев доказательной медицины, планированием РКИ и оценкой их результатов из-за гетерогенности условий (различные аллергены и экстракты, популяции, дозировки, нозологии). Кроме того, оценку эффективности АСИТ затрудняет значительная вариабельность экспозиции аллергенов, обусловленная разными климатическими условиями. Тем не менее данные многочисленных РКИ и метаанализов свидетельству-

<sup>1</sup> Lupinek C., Wollmann E., Valenta R. Monitoring allergen immunotherapy effects by microarray // Curr. Treat. Options Allergy. 2016. Vol. 3. P. 189–203.





## Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

ют о высокой клинической значимости и валидности АСИТ<sup>2-4</sup>. Результаты большинства экономических исследований однозначно подтвердили, что в отличие от фармакотерапии как подкожная, так и сублингвальная АСИТ экономически более обоснованна.

Вместе с тем доказательная медицина имеет определенные ограничения. Ключевое из них – работа с однородными группами больных. Врач, следуя методологии доказательной медицины, по сути имеет дело со среднестатистической популяцией. Расчет делается на то, что особенности конкретного больного, получающего лечение, будут иметь меньшее значение, чем общее клиническое сходство симптоматики с течением заболевания у пациентов, участвующих в РКИ<sup>5</sup>.

Доказательная медицина подразумевает группу пациентов, реальная клиническая практика – конкретного больного. В ряде случаев стандарты не учитывают нештатные ситуации и особенности пациентов. Не случайно все большую актуальность приобретает новый вектор движения – персонализированный подход. Персонализированная медицина, основанная на принципах предсказательности, профилак-

тики, персонализированности и участия пациента (партисипативность)<sup>1</sup>, не заменяет доказательную медицину в силу отказа от объединения пациентов в однородные группы. Она предполагает дальнейшее разделение этих групп в соответствии с основными индивидуальными особенностями – геномом, данными биохимических анализов или образом жизни (биомаркерами). При этом из множества потенциальных характеристик выбирают только те, которые непосредственно связаны с течением заболевания или применением основного лекарственного средства.

Ключевая задача персонализированной медицины – использовать новейшие достижения биологии и практической медицины для внедрения научных достижений в практику здравоохранения. Для успешного продвижения персонализированной медицины в аллергологии необходимо использовать новейшие методы диагностики, геномные и молекулярные технологии, методы мониторинга АСИТ с помощью микрочипов.

Роль АСИТ в клинической практике подтверждает анализ сильных и слабых сторон терапии, потенциальных угроз. По данным анализа сильных и слабых сторон, перспектив и ограничений

для АСИТ (Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats – SWOT)<sup>6</sup>, уровень понимания пациентами с аллергией и регуляторными органами значимости АСИТ как вмешательства, уменьшающего затраты и улучшающего качество жизни, достаточно низкий. Для системы здравоохранения важна оценка метода АСИТ в более широкой группе пациентов, репрезентативной для повседневной клинической практики, а также солидная база данных по неизбирательной группе пациентов с разной сопутствующей патологией, образом жизни и т.д. Данные, полученные в РКИ, должны быть подтверждены результатами клинической практики. Только тогда можно говорить об убедительности полученной информации.

Как известно, аллергические заболевания дыхательных путей характеризуются прогрессирующим и постепенно усугубляющимся течением. При этом симптоматическая терапия не решает данную проблему<sup>7, 8</sup>. У многих пациентов симптомы аллергии сохраняются даже на фоне адекватной фармакотерапии<sup>9</sup>. 20–30% пациентов с аллергическим ринитом не удовлетворены текущей терапией<sup>10, 11</sup>. У каждого пятого пациента с сезонным аллергическим ринитом

<sup>2</sup> Calderón M.A., Casale T.B., Togias A. et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 1. P. 30–38.

<sup>3</sup> Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008. Vol. 63. № 1. P. 5–34.

<sup>4</sup> Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.

<sup>5</sup> Петров В.И. Клиническая фармакотерапия и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

<sup>6</sup> Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136. № 3. P. 556–568.

<sup>7</sup> www.paracels.net/files/paracels/docs/therapeutic\_forum/New\_about\_ASIT\_researchre\_BREATHE.pdf.

<sup>8</sup> Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.

<sup>9</sup> Cox L., Calderon M.A. Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a review of treatment practices in the US and Europe // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26. № 12. P. 2723–2733.

<sup>10</sup> Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 8. № 1. P. 1–9.

<sup>11</sup> Marple B.F., Fornadley J.A., Patel A.A. et al. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2007. Vol. 136. Suppl. 6. P. S107–124.

аллергология и иммунология





контроль над заболеванием отсутствует или недостаточен<sup>12-14</sup>. Как показали результаты опроса, 32% пациентов с впервые выявленным аллергическим ринитом хотели бы полностью излечиться от заболевания, а не просто облегчить симптомы<sup>15</sup>.

Таким образом, данные наблюдений за пациентами влияют на принятие решений и служат единственным доказательством клинической эффективности терапии.

На основании данных, полученных в реальной клинической практике, были пересмотрены долгосрочные доказательные результаты в отношении сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ). Показаны различия между АСИТ и фармакотерапией по долгосрочным преимуществам, эффективности и профилактике<sup>8,16</sup>.

Что касается регистрации АСИТ, рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам базируются на доказательствах эффективности в течение двух лет по окончании лечения, а также безопасности использованных препаратов. Недостаточный объем доказательных данных клинических исследований об эффективности АСИТ через два года после лечения обуславливает необходимость изучения долгосрочной эффективности и профилактического эффекта в реальной клинической практике<sup>17</sup>. Данные реальной клинической практики направлены на подтверждение значимости АСИТ, поскольку только препараты АСИТ

способны модифицировать течение аллергического заболевания.

Программа клинической разработки и пострегистрационный опыт применения сублингвальных препаратов для АСИТ, в частности препарата, содержащего пыльцу пяти трав, включает проведение РКИ, пострегистрационных исследований и исследований в реальных клинических условиях.

Компания «СталлерженГрир» инициировала программу BREATN (Bringing Real-world Evidence to Allergy Treatment for Health) по АСИТ для проведения исследований в реальной клинической практике. В программу BREATN было включено три длительных исследования (до восьми лет наблюдения) по трем аллергенам (злаковые травы, береза и клещи домашней пыли). Одно из исследований представляло собой ретроспективный анализ рецептов, выписанных в Германии пациентам с аллергическим ринитом, аллергией к злаковым травам (с астмой и без астмы на момент начала лечения)<sup>18</sup>. Использовалась база данных системы мониторинга здоровья пациентов. Информация включала закодированный номер идентификационного страхового свидетельства, пол, год рождения пациентов. В данном исследовании участвовали две когорты больных аллергическим ринитом умеренной и тяжелой степени тяжести, провоцируемым пыльцой трав. Основную группу составил 2851 пациент, получавший СЛИТ в 2009–2012 гг. (таблетки, содержащие пыльцу пяти трав, принимали

1466 пациентов, СЛИТ в таблетках, содержащих пыльцу тимотеяковой луговой, – 1385 пациентов), контрольную – 71 275 пациентов, которые получали только терапию аллергического ринита без АСИТ в анамнезе. Первичной целью исследования стала оценка влияния СЛИТ таблетками, содержащими пыльцу пяти или одного вида трав, продолжительностью как минимум два года на долгосрочный контроль аллергического ринита. Вторичные цели – оценка влияния СЛИТ на развитие и прогрессирование БА. Перед началом исследования отмечался сопоставимый статус БА в группах. Пациентов наблюдали во время лечения и по окончании СЛИТ. Данные показали, что после прекращения лечения частота использования препаратов против аллергического ринита в группе больных, принимавших СЛИТ-таблетки, была на 18,8% ниже, чем в группе пациентов, не получавших АСИТ. Подгрупповой анализ в группе пациентов, получавших таблетки, содержавшие пыльцу пяти трав, выявил более существенную разницу с контрольной группой – 20,2%. В группе пациентов, получавших СЛИТ, изменились сроки введения противоастматических лекарственных средств во время лечения и после его прекращения. Так, по окончании СЛИТ частота использования противоастматических препаратов в группе СЛИТ была на 16,7% ниже, чем в группе пациентов, не получавших АСИТ. Исследователи пришли к заключению, что конт-

<sup>12</sup> White P., Smith H., Baker N. et al. Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? // Clin. Exp. Allergy. 1998. Vol. 28. № 3. P. 266–270.

<sup>13</sup> Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W. et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 3. P. 428–433.

<sup>14</sup> Larsen J.N., Broge L., Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment // Drug. Discov. Today. 2016. Vol. 21. № 1. P. 26–37.

<sup>15</sup> Hellings P.W., Dobbels F., Denhaerynck K. et al. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis // Clin. Transl. Allergy. 2012. Vol. 2. № 1. P. 9.

<sup>16</sup> Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136. № 3. P. 556–568.

<sup>17</sup> Kristiansen M., Dhami S., Netuveli G. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. № 1. P. 18–29.

<sup>18</sup> Zielen S., Devillier P., Heinrich J. et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis // Allergy. 2018. Vol. 73. № 1. P. 165–177.



## Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

роль аллергического ринита под действием СЛИТ предотвращает начало терапии БА и снижает потребность в противоастматических препаратах.

Результаты исследования отражают реальную клиническую картину и эффективность СЛИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями. К преимуществам исследования BREATН относятся обширная когорта, репрезентативная на национальном уровне, сравнение СЛИТ со стандартной терапией.

Кроме того, данные за продолжительный отрезок времени позволяют делать долговременные выводы по применению лечения. На основании данных, полученных в течение девяти лет наблюдения за пациентами, можно оценить эффективность в долгосрочной перспективе.

Подводя итог, профессор Н.Г. Астафьева отметила, что, согласно результатам исследования BREATН, при использовании таблеток, содержащих пыльцу пяти трав, достигается долгосрочный профилактический эффект. Применение СЛИТ в клинической практике гарантирует контроль аллергического ринита после прекращения лечения, снижает риск возникновения БА и улучшает ее контроль.

Подводя итог, профессор Н.Г. Астафьева отметила, что, согласно результатам исследования BREATН, при использовании таблеток, содержащих пыльцу пяти трав, достигается долгосрочный профилактический эффект. Применение СЛИТ в клинической практике гарантирует контроль аллергического ринита после прекращения лечения, снижает риск возникновения БА и улучшает ее контроль.

## Драма в трех актах. «И это все о ней...»

### Акт первый. Лирический. Возможности АСИТ в профилактике астмы

Симпозиум продолжили д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Института иммунологии ФМБА России Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА и д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Наталья Михайловна НЕНАШЕВА. Они обсудили роль АСИТ в профилактике и лечении аллергических заболеваний в формате дискуссии.

Профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что аллерген-зависимые заболевания по-прежнему неизлечимы, но появилась возможность их модификации и предотвращения прогрессирования с помощью АСИТ. Мировой опыт клинического применения АСИТ нашел отражение в ряде международных и национальных рекомендаций, основанных на обширной доказательной базе. Речь, в частности, идет о клинических рекомендациях по АСИТ, подготовленных Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) в 2013 г., и федеральных кли-

нических рекомендациях по диагностике и лечению БА. Согласно последним, доказательств, что нефармакологическими методами можно влиять на течение БА, недостаточно. Необходимы широкомасштабные клинические исследования. В данных рекомендациях изложены также перспективы первичной профилактики БА с использованием АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом. Многие эксперты утверждают, что для повышения уровня доказательности необходимы дополнительные исследования по профилактике БА и проведению АСИТ. В последних рекомендациях по лечению аллергического ринита у детей, изданных совместно педиатрами и аллергологами-иммунологами, говорится, что АСИТ предотвращает прогрессирование заболеваний, снижает риск формирования БА у пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом<sup>19</sup>.

Решая вопрос о проведении АСИТ, следует учитывать вероятность расширения спектра сенситбилизации. АСИТ не относится к обязательным методам лечения, но, по мнению экс-



Профессор, д.м.н.  
О.М. Курбачева



Профессор, д.м.н.  
Н.М. Ненашева

пертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), профилактический эффект иммунотерапии может быть выше, если она инициирована на раннем этапе аллергологического про-

<sup>19</sup> www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\_ar.pdf.



Аллергенспецифическая иммунотерапия не относится к обязательным методам лечения, но, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, профилактический эффект иммунотерапии может быть выше, если она инициирована на раннем этапе аллергологического процесса, когда прогрессирование заболевания еще можно предотвратить

цесса, когда прогрессирование заболевания еще можно предотвратить.

Профессор Н.М. Ненашева акцентировала внимание аудитории на результатах систематического обзора и метаанализа, включавших 32 исследования эффективности иммунотерапии аллергенами для профилактики аллергии<sup>20</sup>.

Доказательная база РКИ подтверждает профилактический эффект АСИТ. Исследователи сделали неоднозначные выводы. Например, пока нельзя утверждать, что АСИТ профилактирует развитие первого аллергического заболевания. В то же время профилактическое действие АСИТ на развитие БА доказано, особенно у детей с аллергическим ринитом. При этом неясно, сохраняется ли это преимущество в течение длительного периода. Во всех исследованиях

доказана польза АСИТ в отношении профилактики развития БА у детей с аллергическим ринитом и конъюнктивитом.

В открытом контролируемом исследовании пациенты с аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным аллергией к пыльце трав или березы, были обследованы через десять лет от начала трехлетнего курса АСИТ<sup>21</sup>. Уже через три года после терапии зафиксирована достоверная разница по частоте возникновения астмы в группе пациентов, не получавших АСИТ, и в группе больных, получавших ее. Установлено, что АСИТ снижает риск развития БА у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом.

В трехлетнем открытом исследовании с участием 113 детей с аллергическим ринитом, обусловленным аллергией к пыльце злаковых трав, в группе пациентов, не получавших СЛИТ, БА развивалась в 3,8 раза чаще, чем в группе пациентов, получавших СЛИТ<sup>22</sup>.

На основании данных исследований можно сделать вывод, что АСИТ в 2,5 раза снижает риск развития БА у детей с аллергическим ринитом и риноконъюнктивитом.

Р.А. Eng и соавт. установили, что клинический и профилактический (в отношении новой сенсibilизации и риска развития БА) эффекты АСИТ сохраняются спустя 12 лет после ее окончания<sup>23</sup>.

Данные крупномасштабного ретроспективного когортного

исследования в Германии продемонстрировали, что АСИТ при аллергическом рините эффективно предотвращает развитие БА у взрослых. Проанализирована когорта 118 754 больных аллергическим ринитом (средний возраст 37 лет) без БА, которые не получали АСИТ в 2005 г. Эти пациенты были разделены на две группы: в первой АСИТ назначали с 2006 г., во второй иммунотерапию не назначали. В обеих группах оценивали относительный риск развития БА с 2007 по 2012 г. Астма диагностирована у 1646 (1,4%) пациентов. Риск развития БА был значительно ниже у тех, кто получал АСИТ с 2006 г. Кроме того, при использовании АСИТ в течение трех лет и более отмечался более высокий превентивный эффект в отношении БА, чем при АСИТ продолжительностью менее трех лет<sup>24</sup>.

Метаанализ в рамках подготовки гайдлайна по АСИТ в профилактике астмы продемонстрировал, что подкожная иммунотерапия (ПКИТ) и СЛИТ с очень высоким уровнем доказательности положительно влияют на профилактику развития БА<sup>25</sup>. В отношении развития новой сенсibilизации уровень доказательности несколько ниже.

Можно ли предотвратить развитие аллергического ринита, а впоследствии и астмы у генетически предрасположенных пациентов? В данном контексте интерес представляют когортные исследования факторов риска развития БА и атопичес-

<sup>20</sup> Kristiansen M., Dhami S., Netuveli G. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28. № 1. P. 18–29.

<sup>21</sup> Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S. et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT Study // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 8. P. 943–948.

<sup>22</sup> Novembre E., Galli E., Landi F. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. № 4. P. 851–857.

<sup>23</sup> Eng P.A., Borer-Reinhold M., Heijnen I.A., Gnehm H.P. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood // *Allergy.* 2006. Vol. 61. № 2. P. 198–201.

<sup>24</sup> Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wüstenberg E.G. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. № 6. P. 1511–1516.

<sup>25</sup> Cardona V., Luengo O., Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes // *Allergy.* 2017. Vol. 72. № 1. P. 35–42.





## Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

ких заболеваний. Так, в когортном многоцентровом исследовании MAS с участием 1314 детей (с рождения до 20 лет) изучали эволюцию атопических заболеваний и факторы риска развития БА<sup>26</sup>. Результаты этого и других аналогичных исследований подтвердили, что воздействие ингаляционных аллергенов не является главной причиной детерминантной астмы. Но чувствительность к ингаляционным аллергенам и сохранение сенсибилизации в детском возрасте влияют на развитие бронхообструктивного синдрома (БОС) в школьном возрасте. У детей с неаллергическим БОС купирование симптомов и нормальное функционирование легких наблюдаются в период полового созревания. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста служит предиктором последующего формирования БА.

Из сказанного следует, что во избежание развития БА важно предотвратить развитие аллергического ринита либо своевременно начать его лечение с использованием АСИТ. Совпадение экспозиции риновирусов и сенсибилизации значительно повышает риск развития детской БА. Наличие риновирусной инфекции у пациента с персистирующей IgE-сенсибилизацией свидетельствует о высоком риске развития БОС<sup>27</sup>.

Знание молекулярных механизмов аллергии позволяет установить последовательность развития клинических симптомов атопических заболеваний. Наличие атопии определяет формирование такого феномена,

как аллергический марш. При этом вначале появляются IgE-антитела к одному аллергенному компоненту. Далее может развиваться олигосенсибилизация к двум-трем компонентам. Впоследствии она становится множественной. Чем больше сенсибилизаций, тем к большему компонентам аллергена вырабатываются IgE-антитела. Увеличивается риск возникновения клинических проявлений. Полисенсибилизация усугубляет течение заболевания, способствует возникновению тяжелых аллергических симптомов и вовлечению в процесс новых органов-мишеней<sup>28, 29</sup>.

Исходя из сказанного, возможными стратегиями профилактики БА являются формирование устойчивости к инфекциям, влияние на локальное воспаление, активность и трафик миелоидных клеток, а также профилактика и регресс атопической сенсибилизации. Среди средств профилактики развития БА выделяют противовирусные вакцины, бактериальные экстракты и лизаты, интерфероны, моноклональные антитела к IgE, антагонисты интерлейкинов 4 и 13, активаторы T-регуляторных клеток. Эффективными и патогенетически обоснованными методами профилактики астмы являются ПКИТ и СЛИТ.

По словам профессора О.М. Курбачевой, профилактический эффект АСИТ подтвержден в ряде рандомизированных исследований. Доказано, что на фоне проведения ПКИТ и СЛИТ БА значительно реже развивается у пациентов, исходно стартовавших с изолированного

Клинический и профилактический (в отношении новой сенсибилизации и риска развития бронхиальной астмы) эффекты аллергенспецифической иммунотерапии сохраняются спустя 12 лет после ее окончания

аллергического ринита. Тем не менее в РКИ изучают специально сформированные когорты однородных пациентов, которые в реальной жизни встречаются достаточно редко. Кроме того, РКИ не отвечают на вопросы, касающиеся длительной эффективности. Доказательная медицина не может исключить опыт врачей и предпочтения пациентов.

Результаты исследования BREATH отражают реальную клиническую практику. Так, доказано, что АСИТ оказывает долгосрочный профилактический эффект, предотвращая возникновение и прогрессирование БА, а также обеспечивает контроль течения аллергического ринита. Подтверждена клиническая эффективность СЛИТ таблетками, содержащими пыльцу пяти трав, при аллергическом рините, а также в профилактике развития БА.

Основываясь на последних метаанализах, можно сделать вывод о необходимости проведения более крупных исследований, в том числе в нашей стране, подтверждающих профилактический эффект АСИТ в долгосрочной перспективе.

<sup>26</sup> Lau S., Illi S., Sommerfeld C. et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9239. P. 1392–1397.

<sup>27</sup> Soto-Quiros M., Avila L., Platts-Mills T.A. et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 6. P. 1499–1505.

<sup>28</sup> Rochat M.K., Illi S., Ege M.J., Lau S. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 6. P. 1170–1175.

<sup>29</sup> Posa D., Perna S., Resch Y. et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 2. P. 541–549.



**Акт второй. Детективный. Клещи домашней пыли повсюду**

Основным компонентом домашней пыли являются клещи домашней пыли (КДП). По словам профессора О.М. Курбачевой, аллергены КДП в нашей стране только недавно стали рассматривать как значимый диагностический фактор в развитии аллергических заболеваний. В отличие от пыльцы растений клиническая симптоматика в ответ на провокацию аллергенами КДП обычно стерта. С возрастом уровень сенсибилизации к аллергенам КДП повышается. Аллергены КДП по сути являются ведущей причиной респираторной аллергии, часто не выявляемой. Будучи самыми распространенными бытовыми аллергенами, присутствующими круглый год, они негативно влияют на здоровье человека, постоянно вызывая симптомы аллергии<sup>30</sup>. Симптомы аллергии на КДП усугубляются в условиях, способствующих росту клещей (температура воздуха около 25 °С, относительная влажность – 75%). Пиковый сезон – с конца лета до поздней осени<sup>31</sup>. Таким образом, вследствие широкого распространения КДП и связанных с ними клинических симптомов аллергия на КДП представляет собой значимую социально-экономическую и медицинскую проблему. В многоцентровом исследовании с участием 15 160 пациентов из 15 стран анализировали

сенсибилизацию к различным аллергенам на основании результатов кожных прик-тестов. Первое место по распространенности заняли аллергены КДП, второе – аллергены из пыльцы луговых трав<sup>32</sup>.

Результаты исследования спектра сенсибилизации у взрослых больных атопической БА показали, что поливалентная сенсибилизация к ингаляционным аллергенам нескольких групп имеет место в большинстве случаев – 84%. При этом доля КДП среди аллергенов весьма значительна<sup>33</sup>.

Докладчик напомнила, что сенсибилизация к домашней пыли не означает сенсибилизацию к КДП. Домашняя пыль включает множество различных компонентов, как нейтральных, так и потенциальных аллергенов (почва, песок, кожа человека, шерсть животных, дым, выхлопы, строительная пыль, различные микроорганизмы, цветочная пыльца и др.). Поэтому АСИТ назначают, если доказана IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE второго класса реакции и выше), определены аллергены, ответственные за развитие клинических симптомов заболевания. Элиминационные мероприятия проводят до начала АСИТ, особенно в отношении бытовых

круглогодичных аллергенов. Кроме того, необходима терапия потенциальных обострений интеркуррентных болезней.

Несмотря на разнообразие бытовых средств для борьбы с аллергенами домашней пыли (противоаллергенные чехлы на подушки, воздухоочистители, увлажнители воздуха, гипоаллергенная бытовая химия, противоаллергенные пылесосы и др.), а также лекарственных средств, препятствующих контакту аллергена со слизистой оболочкой дыхательных путей, у большинства пациентов с круглогодичной сенсибилизацией к бытовым аллергенам аллергия сохраняется. В борьбе с домашней пылью всегда побеждает домашняя пыль.

Профессор Н.М. Ненашева рассказала, почему аллергия на КДП относится к особым заболеваниям. Сенсибилизация к КДП повышает риск развития и утяжеляет имеющиеся аллергические заболевания. Воздействие аллергена приводит к персистенции воспаления в респираторном тракте. У детей, сенсибилизированных к КДП, риск развития аллергического ринита и БА в восемь раз выше по сравнению с детьми без сенсибилизации к КДП<sup>34</sup>. Аллергический ринит, обусловленный сенсибилизацией к КДП, связан с повышенным риском развития астмы, независимо от наличия других сенсибилизаций<sup>35</sup>.

Ранняя сенсибилизация к КДП служит фактором риска раз-

<sup>30</sup> Frati F., Scurati S., Dell'Albani I. et al. Evaluation of house dust mite allergy in real life: patients' characteristics and satisfaction with treatment // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 46. № 1. P. 17–21.

<sup>31</sup> Crisafulli D., Almqvist C., Marks G., Tovey E. Seasonal trends in house dust mite allergen in children's beds over a 7-year period // Allergy. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1394–1400.

<sup>32</sup> Bousquet P.J., Chinn S., Janson C. et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I // Allergy. 2007. Vol. 62. № 3. P. 301–309.

<sup>33</sup> Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Горячкина Л.А. Диагностическое значение малоинвазивных методов определения аллергического воспаления в нижних дыхательных путях при интермиттирующей бронхиальной астме // Российский аллергологический журнал. 2008. № 4. С. 29–36.

<sup>34</sup> Arshad S.H., Tariq S.M., Matthews S., Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 2. P. E33.

<sup>35</sup> Shaaban R., Zureik M., Soussan D. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9643. P. 1049–1057.



## Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

вития аллергического ринита и БА<sup>36, 37</sup>.

Немецкие ученые анализировали эволюцию и прогностическую ценность IgE-ответа в отношении комплексной панели аллергенов КДП в течение первых двух десятилетий жизни<sup>38</sup>. Показано, что раннее появление IgE-сенсibilизации, наличие поллиноза у родителей и более высокая концентрация КДП в домах связаны с более широкой полимолекулярной структурой сенсibilизации IgE. Лица с самым широким спектром сенсibilизации к КДП имеют более высокий риск развития аллергического ринита и БА. Появление специфических IgE к нескольким молекулам *Dermatophagoides pteronyssinus* в возрасте пяти лет или младше служит предиктором развития БА в школьном возрасте. Исследователи сделали вывод, что сенная лихорадка родителей и ранняя экспозиция с аллергенами *D. pteronyssinus* способствуют IgE-полисенсibilизации к нескольким молекулам *D. pteronyssinus*, что в свою очередь предсказывает связанные с КДП аллергический ринит и БА. Эти результаты могут стимулировать поиск алгоритмов и стратегий профилактики против прогрессирования IgE-сенсibilизации в клинические проявления аллергического ринита и БА.

Схема ведения маленьких пациентов с сенсibilизацией к аллергенам КДП должна включать раннюю профилактику аллергических симптомов, поскольку

качество жизни детей с респираторными заболеваниями, обусловленными сенсibilизацией к КДП, крайне низкое. Так, 80% детей с БА иногда просыпаются из-за хрипов, затрудненного дыхания, 28% детей просыпаются часто (по крайней мере один раз в неделю), 6,7% – каждую ночь<sup>39</sup>. Чем выше концентрация аллергена КДП, тем выше риск развития клинически значимой сенсibilизации. Эксперты ВОЗ указывают на безопасный порог сенсibilизации *D. pteronyssinus* в пределах до 2 мкг/г пыли. Уровень содержания клещей *D. pteronyssinus* выше 2 мкг/г пыли клещевых аллергенов группы 1 (Der p 1) является фактором риска развития повышенной чувствительности у больных с генетической предрасположенностью к аллергии. Содержание клещей выше 10 мкг/г пыли – фактор, провоцирующий развитие БА. Сенсibilизация к клещам *Dermatophagoides* в разных популяциях больных атопической БА колеблется от 35 до 86%.

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с БА (Global Initiative for Asthma, GINA) 2017 г., АСИТ внесена в схему ступенчатой терапии и рекомендована больным с контролируемой БА, особенно в сочетании с аллергическим ринитом. В GINA-2017 появилось важное дополнение, основанное на результатах исследований. Оно касается назначения СЛИТ взрослым пациентам, сенсibilизированным к КДП, с аллергическим ринитом, у которых имеют место обострения, несмотря на терапию ингаляционными глю-

Сублингвальная иммунотерапия аллергеном клеща домашней пыли способствует не только снижению потребности в ингаляционных глюкокортикостероидах, но и достижению более качественного и полного контроля бронхиальной астмы

кортикостероидами (ИГКС), при условии, что объем форсированного выдоха за первую секунду превышает 70% должного значения. Результаты мета-анализов эффективности АСИТ (подкожной и сублингвальной) аллергеном КДП у взрослых и детей показали, что АСИТ снижает выраженность симптомов, потребность в симптоматических препаратах, улучшает качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и БА<sup>40</sup>.

В китайском двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании<sup>41</sup> около 500 взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой БА, обусловленной сенсibilизацией к аллергенам КДП, были рандомизированы на две группы. Больным первой группы назначали высокодозное лечение СЛИТ (Сталораль) аллергенами КДП в течение 12 месяцев. Пациенты второй группы получали плацебо. Критерием эффективности терапии служило достижение контроля БА. Анализ данных исследования продемонстрировал максимальную эффективность

<sup>36</sup> Celedón J.C., Milton D.K., Ramsey C.D. et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 1. P. 144–149.

<sup>37</sup> Custovic A., Sonntag H.J., Buchan I.E. et al. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136. № 6. P. 1645–1652.

<sup>38</sup> Posa D., Perna S., Resch Y. et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 2. P. 541–549.

<sup>39</sup> Baiardi I., Braido F., Cauglia S., Canonica G.W. Sleep disturbances in allergic diseases // Allergy. 2006. Vol. 61. № 11. P. 1259–1267.

<sup>40</sup> Moingeon P. Progress in the development of specific immunotherapies for house dust mite allergies // Expert. Rev. Vaccines. 2014. Vol. 13. № 12. P. 1463–1473.

<sup>41</sup> Wang L., Yin J., Fadel R. et al. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma // Allergy. 2014. Vol. 69. № 9. P. 1181–1188.



СЛИТ у пациентов со среднетяжелой БА. В группе больных со среднетяжелой БА, получавших СЛИТ препаратом Сталораль, снижалось потребление ИГКС по сравнению с исходным уровнем. У боль-

шинства пациентов, получавших СЛИТ, выявлены хорошо контролируемая астма и полностью контролируемая астма по критериям GINA, отсутствие симптомов и потребности в короткодей-

ствующих бета-агонистах. Таким образом, СЛИТ аллергеном КДП способствует не только уменьшению потребности в ИГКС, но и достижению более качественного и полного контроля БА.

**Акт третий. Драматический.  
Полисенситизированные больные: лечить или не лечить**

По мнению профессора Н.М. Ненашевой, большинство пациентов с аллергией полисенситизированы и только часть из них имеют множественную аллергию. В Европе полисенситизация отмечается у 80% больных аллергическими заболеваниями<sup>42</sup>.

Очевидно, что полисенситизация и полиаллергия – не одно и то же. Пациент может иметь специфический IgE-ответ на многие аллергены без значимых клинических симптомов.

Выявление полисенситизированного пациента или пациента с полиаллергией подразумевает прежде всего определение статуса сенситизации (кожные пробы, уровень специфического IgE, сбор анамнеза, опрос и осмотр пациента). На основании результатов диагностических исследований выявляют сенситизацию к одному или нескольким аллергенам (моносенситизация или полисенситизация). При наличии полисенситизации определяют клинически значимые аллергены с учетом корреляции результатов аллергологического обследования, симптомов и данных палинации<sup>43</sup>.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что АСИТ смесями аллергенов у полисенситизированных больных так же эффективна, как и АСИТ моноаллергенами. Кроме того, ПКИТ в сочетании со СЛИТ у больных аллергическими заболеваниями демонстрирует высокий клинический эффект.

Подтверждена эффективность СЛИТ с использованием аллергена пяти злаковых трав 300 ИР (Оралейр). При этом эффективность Оралейра у моносенситизированных и полисенситизированных пациентов с риноконъюнктивитом аналогична<sup>44</sup>.

На сегодняшний день единого подхода к лечению больных с полисенситизацией не существует. Тем не менее во многих руководствах мировых научных сообществ сказано, что в случае полисенситизации необходимо прежде всего выявить клинически значимый аллерген. Подходы к назначению АСИТ в группе полисенситизированных пациентов в разных странах и сообществах различны. В США предпочтение традиционно отдают лечению смесями аллерги-

нов, в Европе – отдельными аллергенами<sup>45, 46</sup>.

Успешное применение АСИТ гомологичными аллергенами основано на сопоставимых физико-химических и биологических свойствах исходного материала, перекрестной реактивности и структурной гомологии аллергенов. При разработке методов АСИТ особое значение придается идентичному оформлению и стандартизированному процессу производства экстрактов аллергена и готовой продукции.

Европейское медицинское агентство выделяет несколько гомологичных групп аллергенов: береза, олива, кипарисовые, злаковые и сорные травы. В отдельную группу входит КДП с учетом источника аллергена. При выявлении пыльцевых аллергенов из разных гомологичных групп лечение лучше проводить двумя аллергенами, в некоторых случаях – смесью аллергенов. Если речь идет не о пыльцевых аллергенах, используют два аллергена.

Профессор Н.М. Ненашева представила результаты масштабного исследования ALLERMIX с участием врачей из России, целью которого была оценка реальной практики врачей, проводящих АСИТ, в отношении источников аллергенов, использования смесей аллергенов и ведения пациентов с полиаллергией<sup>47</sup>. Кроме того, в исследовании

<sup>42</sup> Bousquet P.J., Castelli C., Daures J.P. et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I) // Ann. Epidemiol. 2010. Vol. 20. № 11. P. 797–803.

<sup>43</sup> Demoly P., Passalacqua G., Pfaar O. et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2016. Vol. 12. P. 2.

<sup>44</sup> Malling H.J., Montagut A., Melac M. et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 3. P. 387–393.

<sup>45</sup> Zuberbier T., Bachert C., Bousquet P.J. et al. GA<sup>2</sup>LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma // Allergy. 2010. Vol. 65. № 12. P. 1525–1530.

<sup>46</sup> Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. Suppl. 1. P. S1–S55.

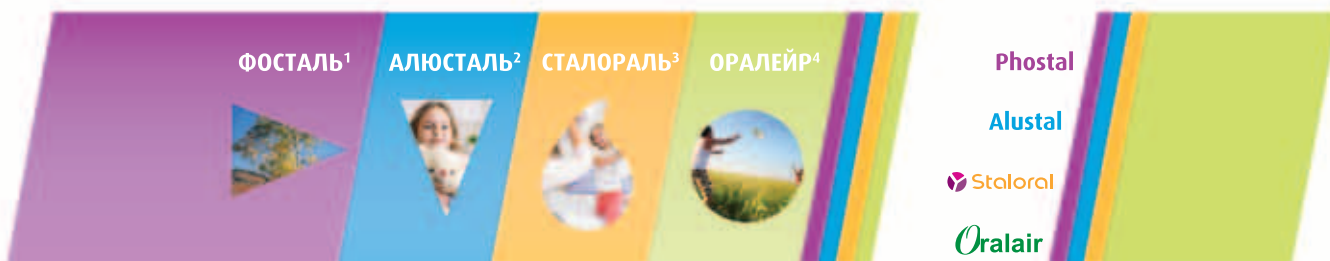
<sup>47</sup> Wahn U., Calderon M.A., Demoly P. Real-life clinical practice and management of polysensitized patients with respiratory allergies: a large, global survey of clinicians prescribing allergen immunotherapy // Expert. Rev. Clin. Immunol. 2017. Vol. 13. № 3. P. 283–289.





STALLERGENES  GREER

*Life beyond allergy*



**ЧТОБЫ ЛЮДИ С АЛЛЕРГИЕЙ ЖИЛИ НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНЬЮ**



**ООО СТАЛЛЕРЖЕН ВОСТОК: 125319, МОСКВА, УЛ. АКАДЕМИКА ИЛЬЮШИНА, 9. ТЕЛ. 8-(499)-151-17-05**

Перед назначением препаратов, упомянутых в материале, внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев»
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав», Алюсталь «Аллерген клещей домашней пыли»
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сталораль «Аллерген пыльцы берёзы», Сталораль «Аллерген клещей домашней пыли»
4. Инструкция по медицинскому применению препарата ОралеЙр «Аллерген пыльцы 5-ти трав»

Реклама

STG-0042; 11.2016





анализировали текущую практику специалистов по таким параметрам, как выбор экстрактов аллергенов, наиболее часто используемые аллергены, ведение пациентов с полиаллергией и согласованность между руководствами и реальной клинической практикой. 1029 врачей из разных стран наблюдали 260 000 пациентов с респираторной аллергией, из которых 100 000 получали АСИТ. В рамках исследования врачи-клиницисты заполняли онлайн-опросник, предназначенный для сбора данных по их специальности и ежедневной клинической практике. Данные опроса показали, что среди видов АСИТ в 56% случаев врачи отдают предпочтение ПКИТ (30% – аллергоиды, 26% – аллергены). СЛИТ выбирают 44% врачей. На первом месте в структуре сенсibilизации и проведения АСИТ – КДП, на втором – злаки, на третьем – береза и т.д. Таким образом, КДП, береза и злаки – наиболее часто назначаемые аллергены. Что касается назначения смесей аллергенов, врачи ограничивают количество аллергенов в смеси и в 70% случаев используют фиксированные смеси.

По мнению специалистов, главными критериями выбора вида АСИТ являются доказанная клиническая безопасность, эффективность, стандартизация экстракта аллергена и включение в рекомендации научных сообществ.

В продолжение темы применения АСИТ у полисенсibilизированных больных профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что иммунотерапия не должна назначаться только пациентам с аллергией к одной группе аллергенов. Сегодня продемонстрирована сопоставимая эффективность АСИТ как при наличии, так и отсутствии сопутствующей сенсibilизации. Лечение больных с поливалентной аллергией – вопрос сложный с точки зрения правильного выбора аллергена. При выборе наиболее значимого аллергена необходимо учитывать:

- ✓ максимальную продолжительность симптомов в году;
- ✓ самые тяжелые симптомы;
- ✓ основное влияние на качество жизни.

При выборе наиболее значимого аллергена не следует руководствоваться максимальной реактивностью кожных аллергопроб или самым высоким уровнем специфического IgE.

Переносимость и эффективность АСИТ в течение двух лет у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом в реальной практике оценивали в неинтервенционном исследовании OPTIMAL<sup>48</sup>. В исследовании участвовали 1408 пациентов. У 962 из них выявлена полисенсibilизация, у 446 – моносенсibilизация. Пациенты получали предсезонно-сезонное лечение таблетированным препа-

ратом смеси пяти трав (Оралейр) 300 ИР в течение двух лет подряд. Некоторым полисенсibilизированным пациентам проводили АСИТ двумя видами аллергенов – Оралейром и аллергеном, ответственным за сопутствующую сенсibilизацию. Результаты исследования показали, что АСИТ двумя видами аллергенов (ПКИТ и СЛИТ), возможно, не приводит к дополнительной потребности в фармакологических средствах для купирования осложнений. По уровню приверженности лечению пациенты с поли- и моносенсibilизацией были сопоставимы. Очень высокая и высокая безопасность оценивалась у абсолютного большинства пациентов с моно- и полисенсibilизацией. Исследователи пришли к заключению, что безопасность АСИТ и приверженность терапии не зависят от характера аллергии и сопутствующей терапии.

В заключение профессор О.М. Курбачева еще раз отметила, что не вся сенсibilизация у полисенсibilизированных пациентов клинически значима. АСИТ у полисенсibilизированных больных эффективна и безопасна. В большинстве случаев необходимости в использовании смеси аллергенов нет. Применение одной группы аллергенов в одном препарате предпочтительно как при СЛИТ, так и при ПКИТ.

### Заключение

**Н**а сегодняшний день в реальной клинической практике успешно применяются методы АСИТ. При АСИТ используют стандартизированные препараты, блокирующие аллергическую реакцию. Препарат для проведения СЛИТ Оралейр предназначен для лечения аллергии к злаковым травам, про-

являющейся аллергическим ринитом и риноконъюнктивитом. Таблетки Оралейр содержат стандартный экстракт пяти трав (ежа сборная, тимофеевка луговая, мятлик луговой, плевел многолетний (райграс), душистый колосок) в равных пропорциях 100 и 300 ИР. Лечение состоит из двух этапов – начального и поддерживающего. По

данным многоцентровых клинических исследований среди взрослого и детского населения, АСИТ препаратом Оралейр приводит к снижению симптомов аллергических заболеваний, потребности в лекарственных противоаллергических препаратах и повышению качества жизни больных. Кроме того, подтверждена долгосрочная клиническая эффективность СЛИТ с использованием таблеток Оралейр, содержащих пыльцу пяти трав. 🌿

<sup>48</sup> Shah-Hosseini K., Mioc K., Hadler M. et al. Optimum treatment strategies of polyallergic patients – analysis of a large observational trial // Cur. Med. Res. Opin. 2015.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
23–25 октября 2018 года состоится

# XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

## «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и включает мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. Вельтищева

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

Прием тезисов до 20 июня 2018 года

реклама

# 2018

Москва, 23–25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru



# Бронхиальная астма в детской пульмонологии: вопросы ежедневной практики

Бронхиальная астма является распространенным заболеванием среди детей дошкольного возраста, негативно отражается на качестве их жизни и вызывает множество нежелательных последствий. В рамках Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению» состоялся сателлитный симпозиум компании «Натива», посвященный проблемам диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей. Ведущие российские эксперты обсудили патогенез бронхиальной астмы, современные подходы к ее диагностике и терапии. Докладчики представили алгоритмы лечения бронхиальной астмы у детей разного возраста, в том числе с применением отечественных ингаляционных лекарственных препаратов.



Профессор, д.м.н.  
Н.А. Генне

Как подчеркнула Наталья Анатольевна ГЕППЕ, профессор, д.м.н., директор Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой детских болезней Первого

## Бронхообструкция у детей раннего возраста. Бронхиальная астма. Новые направления диагностики и терапии

МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель совета Педиатрического российского респираторного общества, бронхиальная обструкция (БО) у детей раннего возраста лежит в основе развития начальных симптомов бронхиальной астмы (БА) или предрасположенности к ней. Кумулятивная заболеваемость бронхообструктивным синдромом (БОС) среди детей в возрасте до шести лет достигает 60%<sup>1</sup>. Именно этим объясняется актуальность проблемы лечения БА в педиатрической популяции.

У большинства дошкольников эпизоды БО исчезают между тремя и восьмью годами<sup>2</sup>. Это позволяет дифференцировать БО у дошкольников от персистирующей БА у взрослых и детей в последующие годы и иллюстрирует гете-

рогенность БО в данной возрастной группе.

В 2008 г. эксперты Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) предложили классифицировать фенотипы БО у детей дошкольного возраста в зависимости от триггерного фактора – эпизодические (episodic viral wheeze, EVW) и мультитриггерные (multiple-trigger wheeze, MTW). Предполагалось, что EVW и MTW представляют собой разную степень тяжести одной и той же болезни, в группе мультитриггерного БОС риск формирования БА выше, чем в группе эпизодического. Однако это предположение не подтвердилось. В исследовании A. Schultz и соавт. было показано, что фенотип – характеристика не постоянная и меняется в течение года<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Brand P.L., Baraldi E., Bisgaard H. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. № 4. P. 1096–1110.

<sup>2</sup> Savenije O.E., Kerkhof M., Koppelman G.H., Postma D.S. Predicting who will have asthma at school age among preschool children // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. № 2. P. 325–331.

<sup>3</sup> Schultz A., Devadason S.G., Savenije O.E. et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze // Acta Paediatr. 2010. Vol. 99. № 1. P. 56–60.





## Сателлитный симпозиум компании «Натива»

Согласно обновленному в 2014 г. докладу целевой группы ERS, различия между EVW и MTW не такие четкие, как считалось в 2008 г. Эксперты выделили две основные причины изменения парадигмы. Во-первых, временная картина хрипов по отношению к триггерам (EVW или MTW) – не единственная характеристика<sup>4</sup>. В клинической практике при решении вопроса о назначении ежедневной контролирующей терапии первоочередное значение имеют тяжесть и частота эпизодов хрипов. Кроме того, клиницисты учитывают такие факторы, как наличие аллергической коморбидности (экзема, аллергические реакции, пищевая аллергия) и семейный анамнез<sup>5</sup>. Во-вторых, у многих пациентов фенотипы EVW и MTW нестабильны<sup>3</sup>.

Какой должна быть ежедневная контролирующая терапия исходя из фенотипа БОС?

Систематический обзор 16 рандомизированных клинических исследований показал клинически значимое снижение эпизодов хрипов и тяжести у детей дошкольного возраста при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)<sup>6</sup>.

Эффективность и целесообразность ежедневной контролирующей терапии ГКС у детей дошкольного возраста с выраженной БО доказаны не только при фенотипе MTW, но и при фенотипе EVW с тяжелыми или частыми эпизодами<sup>4</sup>.

В развитии БОС существенную роль играют инфекционные факторы, такие как респираторно-синцитиальный вирус, рино-

вирус, парагрипп, аденовирус, энтеровирус, коронавирусы, грипп, *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус.

Если диагноз БА не установлен, большинство детей дошкольного возраста с БО после четырех – шести лет становятся «бессимптомными». Задача врача – поддержать таких больных в случае обострения, назначить адекватное лечение, при повторении эпизодов БО продлить терапию или верифицировать БА. Любая поддерживающая терапия рассматривается как пробное лечение с плановым наблюдением. Ежедневная контролирующая терапия должна быть уменьшена до минимально эффективной дозы и прекращена, если у пациента с легкими проявлениями симптоматика отсутствует в течение трех – шести месяцев<sup>4</sup>.

В отношении дошкольников с БОС с более тяжелыми симптомами данных о долгосрочном исходе недостаточно. Тем не менее известно, что у 67% детей симптомы сохраняются к 5–10-летнему возрасту<sup>7</sup>. К сожалению, существующие системы оценки слишком ненадежны, чтобы спрогнозировать долгосрочные результаты лечения и обеспечить целевое предписание ежедневной контролирующей терапии<sup>8</sup>.

Уже на протяжении нескольких лет в педиатрической практике для лечения бронхообструктивных заболеваний применяются пульмонологические препараты российской компании «Натива». Эти препараты получают все более широкое распространение во всех регионах России.

Бронхолитики Ипратерол-натив и Ипратерол-аэронатив (МНН ипратропия бромид + фенотерол, 0,25 + 0,5 мг, раствор и соответственно аэрозоль для ингаляций) положительно зарекомендовали себя в многолетней клинической практике у детей с БА и БОС (в частности, в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и подведомственных лечебно-профилактических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы).

Диагностировать БА у детей пяти лет и младше можно на основании анамнеза (предшествующий и семейный анамнез астмы у родственников первой линии и сопутствующие аллергические заболевания, например атопический дерматит или ринит) и симптомов, таких как:

- ✓ преходящий или персистирующий непродуктивный кашель, усиливающийся ночью или сопровождающийся хрипами и затруднением дыхания, возникающий при физической нагрузке, смехе, плаче или вдыхании табачного дыма при наличии или отсутствии острых респираторных вирусных инфекций;
- ✓ обструкция и хрипы в отсутствие очевидной вирусной инфекции;
- ✓ затрудненное дыхание;
- ✓ сниженная активность.

Кроме того, о наличии БА могут свидетельствовать улучшение состояния на фоне применения ИГКС или ингаляционных бета-2-агонистов короткого действия (КДБА) по требованию в течение

<sup>4</sup> Brand P.L., Caudri D., Eber E. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 4. P. 1172–1177.

<sup>5</sup> Schultz A., Brand P.L. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? // Paediatr. Respir. Rev. 2011. Vol. 12. № 3. P. 160–164.

<sup>6</sup> Castro-Rodriguez J.A., Rodrigo G.J. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis // Pediatrics. 2009. Vol. 123. № 3. P. e519–525.

<sup>7</sup> Kappelle L., Brand P.L. Severe episodic viral wheeze in preschool children: high risk of asthma at age 5–10 years // Eur. J. Pediatr. 2012. Vol. 171. № 6. P. 947–954.

<sup>8</sup> Fouzas S., Brand P.L. Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters? // Paediatr. Respir. Rev. 2013. Vol. 14. № 1. P. 46–52.





двух-трех месяцев и ухудшение в случае прекращения лечения.

Повторяющиеся эпизоды БОС в раннем возрасте представляют собой гетерогенное нарушение, сочетающееся с ранним началом астмы. Важно идентифицировать детей с риском раннего начала БА для выбора терапевтической стратегии и уменьшения прогрессирования заболевания.

При БА ткани и клетки, являющиеся структурными элементами дыхательных путей, изменяются: увеличиваются масса гладкомышечных клеток, отложения коллагена, наблюдаются фиброз субэпителиального слоя и прилегающего интерстиция, гипертрофия и гиперплазия моноцитов, гиперплазия миофибробластов и слизистая метаплазия<sup>9-11</sup>.

По словам профессора Н.А. Геппе, лечение эпизодов хрипов необходимо начинать с ингаляций КДБА независимо от того, установлен диагноз астмы или нет. Пробная базисная терапия целесообразна, если респираторные симптомы не контролируются и/или эпизоды хрипов частые либо тяжелые. Прежде чем принять решение о продолжении терапии, необходимо оценить ответ на нее. В отсутствие ответа рассматривают альтернативный диагноз<sup>12</sup>.

При постановке диагноза астмы у детей учитываются анамнез, данные обследования (обструкция при аускультации, симптомы других аллергических заболеваний), результаты оценки легочной функции (спирометрия/компьютерная бронхофонография с тестом на обратимость), атопии (кожные пробы и/или иммуноглобулин (Ig) E, рентген грудной клетки для исключения альтернативных диагнозов) и воспаления

в дыхательных путях (FeNO, уровень эозинофилов в мокроте, неспецифические провокационные пробы на бронхиальную гиперреактивность с метахолином, тест физической нагрузки).

Кроме того, индекс риска развития астмы (Asthma Predictive Index, API) позволяет выявлять детей в возрасте двух-трех лет с высоким риском, у которых наблюдается более трех-четырёх эпизодов свистящих хрипов за последний год и один большой критерий (подтвержденный диагноз астмы у одного из родителей, подтвержденный диагноз атопического дерматита, чувствительность к аэроаллергенам) или два малых критерия (чувствительность к пищевым аллергенам, эозинофилия крови более 4%, свистящее дыхание, не связанное с инфекцией)<sup>12, 13</sup>.

При выборе тактики ведения необходимо учитывать наличие коморбидных состояний. Речь, в частности, идет о последствиях перинатальных поражений нервной системы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, атопии, патологии ЛОР-органов, атопическом дерматите, дискинезии, дефицитных состояниях (Fe, Mn, Cu, витамин D и др.), дерматологических заболеваниях, бронхиальной гиперреактивности, риносинусите<sup>12, 13</sup>.

Профессор Н.А. Геппе обратила внимание аудитории на цикличность ведения детей с БА. Первый этап предполагает оценку, диагностику, контроль симптомов и факторов риска, анализ техники ингаляции и приверженности терапии, предпочтений родителей. На втором этапе подбирается терапия (медикаментозная или немедикаментозная), проводит-

ся модификация факторов риска. Затем анализируется ответ на лечение: оцениваются выраженность симптомов, обострений, побочных эффектов и удовлетворенность родителей. Если цели терапии не достигнуты, следует вернуться к первому этапу.

При легкой астме (интермиттирующая или персистирующая) рекомендуется применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР), кромонов, ИГКС в низких дозах (эквивалентно 200 мкг беклометазона дипропионата (БДП)), при средней – низких и средних доз ИГКС с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА), удвоенных доз ИГКС (эквивалентно 400 мкг БДП), низких и средних доз ИГКС с АЛР или теofilлином замедленного высвобождения, моноклональных антител к IgE. При тяжелой астме назначают высокие и средние дозы ИГКС, средние и высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА, или АЛР, или теofilлином замедленного высвобождения, моноклональные антитела к IgE, системные ГКС. При недостаточном контроле предусмотрены увеличение доз препаратов и переход на следующую ступень терапии, при полном контроле – снижение доз<sup>13</sup>.

Сегодня ИГКС занимают лидирующую позицию среди препаратов неотложной помощи и поддерживающей терапии. Современные ИГКС (будесонид, беклометазона дипропионат и др.) отличаются биодоступностью и активностью, при этом оказывают минимальное общее воздействие. При тяжелом течении ИГКС применяют не менее шести – восьми месяцев, при БА средней тяжести – четыре – шесть месяцев, при легкой – два-три месяца.

<sup>9</sup> Henderson W.R.Jr., Tang L.O., Chu S.J. et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 165. № 1. P. 108–116.

<sup>10</sup> Zhu Z., Chien C. A preliminary study on comparison and fusion of metabolic images of PET with anatomic images of CT and MRI // Chin. Med. Sci. J. 2001. Vol. 16. № 2. P. 67–70.

<sup>11</sup> Elias J.A., Zhu Z., Chupp G., Homer R.J. Airway remodeling in asthma // J. Clin. Invest. 1999. Vol. 104. № 8. P. 1001–1006.

<sup>12</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2014 // www.ginasthma.org.

<sup>13</sup> Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М., 2012.



## Сателлитный симпозиум компании «Натива»

Беклометазон – ИГКС с высокой местной противовоспалительной активностью – выпускается в дозированном аэрозольном ингаляторе (ДАИ) по 50, 100 или 250 мкг препарата в одной дозе. Беклометазон практически не обладает минералокортикоидной активностью и не оказывает заметного резорбтивного действия после ингаляционного и интраназального применения. Беклометазона дипропионат тормозит высвобождение медиаторов воспаления, снижает высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает синтез простагландинов, предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшая образование воспалительного эксудата и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, что приводит к замедлению процессов инфильтрации и грануляции. Препарат увеличивает количество активных бета-адренорецепторов, нейтрализует их десенситизацию, восстанавливает реакцию на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения. На фоне применения БДП снижается количество тучных клеток в слизистой оболочке бронхов, уменьшаются отек эпителия и секреция слизи бронхиальными железами. БДП также вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, уменьшает их гиперреактивность и улучшает показатели функции внешнего дыхания. В клинической практике наиболее показательным при лечении ИГКС является снижение частоты обострений и госпитализаций.

Эффект развивается обычно через пять – семь дней терапии. При ингаляции 20–25% дозы поступает в легкие, где происходит гидролиз беклометазона дипропионата в его

активный метаболит – беклометазона монопропионат. Большая часть препарата, попавшая в желудочно-кишечный тракт, метаболизируется при первом прохождении через печень. Период полувыведения – 15 часов. 35–76% препарата вне зависимости от способа введения выводится в течение 96 часов с калом, 10% – с мочой. У детей с четырех лет назначается два – четыре раза в сутки. Доза БДП зависит от возраста пациента и тяжести заболевания. Начальная доза ИГКС обусловлена тяжестью заболевания и при достижении контроля титруется до минимальной поддерживающей. У детей любого возраста при правильно выбранном ингаляторе и соблюдении техники ингаляции симптомов БА и легочная функция быстро (через одну-две недели) улучшаются на низких и средних дозах ИГКС. Только небольшому числу детей требуются высокие дозы ИГКС. Для терапии аллергического ринита и БА используют ступенчатый подход в зависимости от степени тяжести заболевания<sup>14</sup>.

В настоящее время среди всех ИГКС для длительного применения у детей де-факто осталось всего два лекарственных препарата: беклометазон и флутиказон (ДАИ). Беклометазон-аэронатив (МНН беклометазона дипропионат; 50, 100 или 250 мкг/доза – аэрозоль для ингаляций 200 доз) уже в течение пяти лет используется для лечения бронхиальной астмы во всех регионах России. В частности, дети получают его в рамках лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения г. Москвы. Препарат за несколько лет продемонстрировал клиническую эффективность и не вызвал нареканий со стороны практикующих врачей и родителей, дети которых получали его.

Особых условий применения (перехода с лекарственного препарата, произведенного другим производителем) у детей, ранее получавших иностранные препараты с таким же действующим веществом, Беклометазон-аэронатив не требует. Беклометазон-аэронатив и иностранные аналоги содержат беклометазона дипропионат в одинаковых дозах, выпускаются в форме ДАИ и имеют эквивалентные показания: базисная терапия различных форм БА у взрослых и детей старше четырех лет<sup>15</sup>. Было проведено исследование, в котором сравнивали аэродинамические характеристики лекарственного препарата Беклометазон-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированной 250 мкг/доза («Натива», Россия) и препаратов Беклазон Эко 250 мкг/доза («Тева», Израиль), Кленил 250 мкг/доза («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия). Исследователи оценивали однородность дозирования и величину респираторной фракции с помощью каскадного импактора Андерсена. Показатели однородности дозирования и респираторной фракции были полностью сопоставимы<sup>16</sup>. Клинический опыт, в том числе ведущих научных и клинических центров России (Университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Институт иммунологии ФМБА России), подтверждает клиническую эквивалентность и безопасность препарата Беклометазон-аэронатив и иностранных аналогов (Беклазон Эко, Кленил).

За счет более низкой стоимости отечественные препараты компании «Натива» становятся доступны большему количеству детей и их родителей и расширяют арсенал

<sup>14</sup> Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017.

<sup>15</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Беклометазон-аэронатив // [grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fc1374e8-f0c7-47ba-8b03-af3129a9a249&т=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc1374e8-f0c7-47ba-8b03-af3129a9a249&т=).

<sup>16</sup> Зырянов С.К., Галева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний – свет в конце тоннеля есть! // Лечащий врач. 2014. № 11. С. 72.



педиатра и детского пульмонолога. За пять лет (2014–2018 гг.) в России пациенты приобрели или получили в рамках льготного обеспечения для терапии бронхиальной астмы свыше 1 млн упаковок препарата Беклометазон-аэронатив, в частности в Москве – более 200 тыс. упаковок<sup>17</sup>.

В последнее время особую актуальность приобретает вопрос стоимости лекарственных препаратов. Беклометазон-аэронатив в два раза дешевле флутиказона (ДАИ) и на 10% экономичнее иностранных аналогов. С учетом существующей экономической ситуации это лишний раз подтверждает целесообразность широкого применения у детей с четырех лет с легкой и среднетяжелой БА (в случае назначения лечащим врачом беклометазона дипропионата) именно препарата Беклометазон-аэронатив.

Будесонид относится к хорошо изученным ИГКС. Будесонид в дозах, рекомендованных GINA, при длительном применении не влияет на рост и развитие детей<sup>6, 18</sup>. Низкая системная биодоступность будесонида обусловлена фармакокинетикой: препарат в основном накапливается в бронхах<sup>19</sup>. Клиренс будесонида (суспензия) у дошкольников на 50% выше, чем у взрослых. Детям дошкольного возраста будесонид назначают в тех же дозах, что и взрослым, без увеличения риска системных

побочных эффектов<sup>20</sup>. У детей раннего и дошкольного возраста с БОС и астмой на фоне применения ИГКС снижаются количество обострений (хрипов) астмы, выраженность симптомов и улучшается функция легких<sup>6</sup>.

Несмотря на признанную роль системных ГКС в лечении острых состояний БА, побочные эффекты (угнетение надпочечников, ухудшение роста и формирования скелета, повышение риска переломов) и медленное начало действия остаются их слабой стороной<sup>21–23</sup>. За счет связывания с жирными кислотами внутри клетки будесонид продолжительный период присутствует в дыхательных путях<sup>24</sup>, что обеспечивает стабильный контроль обострений.

Длительность базисной терапии зависит от степени тяжести БА. При БА легкой степени тяжести рекомендуется два-три месяца терапии ИГКС, при средней – четыре – шесть месяцев, при тяжелой – шесть – восемь месяцев<sup>14, 25</sup>.

Не следует забывать о проблеме комплаенса при терапии БА. Назначения врачей зачастую не исполняются родителями (и детьми) или не исполняются в полном объеме (самостоятельное уменьшение дозы препарата, снижение кратности приема и т.д.). Причинами недостаточного комплаенса при назначении ИГКС могут быть опасения по поводу потенциальных нежела-

тельных явлений (34%), улучшение состояния (34%), забывчивость родителей в отношении предписаний врача (11%), недооценка эффективности терапии (8%), развитие нежелательных явлений (3%), другие причины (10%)<sup>26</sup>, в том числе экономические.

При БА среднетяжелой и тяжелой степени в педиатрической практике применяются комбинированные лекарственные препараты. К часто применяемым и наиболее эффективным относят комбинации ИГКС/ДДБА «формотерол + будесонид» (с шести лет) и «флутиказона пропионат + салметерол» (с четырех лет)<sup>14</sup>.

Среди комбинированных препаратов внимания заслуживают впервые появившиеся на отечественном фармацевтическом рынке в прошлом году комбинированные лекарственные препараты для лечения бронхиальной астмы у детей Формисонид-натив (МНН формотерол + будесонид, 80 + 4,5 мкг и 160 + 4,5 мкг, порошок для ингаляций № 60 и 120) и Салтиказон-натив (МНН флутиказон + салметерол, 100 + 50 мкг и 250 + 50 мкг, порошок для ингаляций № 30 и 60). Эти препараты доступны в рамках льготного лекарственного обеспечения, в детских стационарах, аптеках. Стоимость новых отечественных комбинированных препаратов ниже стоимости иностранных аналогов на 20–25%. Это

<sup>17</sup> IQVIA, 2018.

<sup>18</sup> Agertoft L., Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children // *Respir. Med.* 1994. Vol. 88. № 5. P. 373–381.

<sup>19</sup> Miller-Larsson A., Mattsson H., Hjertberg E. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue // *Drug Metab. Dispos.* 1998. Vol. 26. № 7. P. 623–630.

<sup>20</sup> Godden C.W., Campbell M.J., Hussey M., Cogswell J.J. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup // *Arch. Dis. Child.* 1997. Vol. 76. № 2. P. 155–158.

<sup>21</sup> Chen A.H., Zeng G.Q., Chen R.C. et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Respirology.* 2013. Vol. 18. Suppl. 3. P. 47–52.

<sup>22</sup> Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials // *Drug Saf.* 2006. Vol. 29. № 7. P. 599–612.

<sup>23</sup> Harris M., Hauser S., Nguyen T.V. et al. Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment // *J. Paediatr. Child. Health.* 2001. Vol. 37. № 1. P. 67–71.

<sup>24</sup> Edsbäcker S., Johansson C.J. Airway selectivity: an update of pharmacokinetic factors affecting local and systemic disposition of inhaled steroids // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 98. № 6. P. 523–536.

<sup>25</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2017.

<sup>26</sup> Xu D., Wang Y., Chen Z. et al. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0–14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey // *Respir. Res.* 2016. Vol. 17. № 1. P. 122.





## Сателлитный симпозиум компании «Натива»

делает эффективную комбинированную терапию, до недавнего времени весьма дорогостоящую, более доступной для большого числа маленьких пациентов. Более низкая стоимость препаратов в сочетании с простым, понятным и надежным средством доставки (Инхалер CDM) призваны способствовать повышению комплаенса – важной составляющей успеха терапии БА.

Порошки для ингаляций компании «Натива» Формисонид-натив и Салтиказон-натив применяются с использованием оригинального для России ингалятора Инхалер CDM. Ингалятор капсульного типа разработан немецким и английским инженерами (запатентован в 2007 г.

в Евросоюзе) и представляет собой удобный и надежный механизм доставки. Прозрачная капсула, содержащая порошок для ингаляции, из современного эластичного химически нейтрального материала – гипромеллозы позволяет визуально контролировать 100-процентное получение дозы лекарственного препарата (если в капсуле остался порошок, ребенок может сделать повторный вдох).

На фоне применения ИГКС снижается количество обращений за неотложной помощью и госпитализаций детей со средней и тяжелой БА. Ребенку, не получающему ИГКС в качестве базисной терапии, при появлении симптомов острой респираторной вирусной инфек-

ции (ОРВИ) назначают ИГКС, противовоспалительная терапия продолжается до достижения полного контроля. При появлении симптомов ОРВИ на фоне базисной терапии БА ИГКС увеличивают дозу ИГКС в 1,5–2 раза и кратность введения, противовоспалительную терапию продолжают до достижения полного контроля<sup>14</sup>.

Таким образом, тактика ведения детей с БО прежде всего подразумевает тщательное изучение анамнеза, результатов исследований для определения причины обструкции, проведение дифференциальной диагностики и регулярную базисную терапию при установленном диагнозе бронхиальной астмы.

### Бронхиальная астма у детей: современные подходы к диагностике и лечению (представление обновлений Национальной программы «Бронхиальная астма: диагностика, лечение, профилактика у детей с пяти лет»)

Как отметил Александр Борисович МАЛАХОВ, главный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в столице наблюдается достаточно высокий уровень респираторной заболеваемости. Именно поэтому важно разрабатывать новые методы неотложной терапии при заболеваниях органов дыхания.

В настоящее время участились случаи поступления в стационар детей с обострением БА. Обострение может протекать в виде острого приступа (пароксизма) или затяжного состояния БО. Приступ представляет собой эпизод экспираторного удушья, затрудненного или свистящего дыхания и спастического кашля при резком снижении показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ). Затяжное течение обострения характеризуется длительным (в течение нескольких недель) затруднением дыхания. На фоне такого состояния могут развиваться

острые приступы БА различной степени тяжести.

К ранним симптомам обострения БА относят острое или подострое увеличение хрипов либо экспираторной одышки, увеличение эпизодов кашля (преимущественно в ночные часы), вялость или снижение толерантности к физической нагрузке, нарушение повседневной деятельности (включая питание), низкий ответ на терапию бронхолитическими препаратами.

Показаниями для госпитализации являются невозможность или неэффективность лечения в домашних условиях, отсутствие позитивной динамики при оказании помощи, тяжесть состояния, высокий риск осложнений, необходимость установления этиологических факторов или подбора/коррекции терапии.

Первостепенное значение при обострениях имеет ингаляционная терапия. Выбор ингаляционного устройства зависит от возраста ребенка<sup>14</sup>. Небулайзеры рекомендуются для детей любого возраста, ДАИ



Профессор, д.м.н.  
А.Б. Малахов

со спейсерами небольшого объема – для детей до четырех лет, ДАИ со спейсерами большого объема (750 мл) и порошковые ингаляторы – для детей от четырех лет и старше, ДАИ – для детей от четырех лет и старше. Что касается небулайзеров, востребованными остаются компрессорные небулайзеры в силу универсальности, невысокой стоимости, доступности и возможности распылять любые предназначенные для ингаляций растворы<sup>27</sup>.

Сегодня в клинической практике применяется компактный компрессорный ингалятор, который помещается на ладони. Кроме того, элект-

<sup>27</sup> Tenne H.A. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей. Практическое руководство для врачей. 2008.





ронно-сетчатые (mesh) небулайзеры в отличие от ультразвуковых распыляют лекарственное средство в результате просеивания жидкости через очень мелкие отверстия в металлической мембране (около 6000 круглых отверстий), на которую подаются ультразвуковые колебания. Частота колебаний 117–180 кГц не разрушает лекарственное вещество. Для базисной терапии БА применяются ИГКС (будесонид (суспензия), беклометазон, флутиказон), ингаляционные ДДБА, а также теofilлин, кромоны, системные ГКС, для неотложной терапии – ингаляционные КДБА и антихолинергические препараты (М-холиноблокаторы), ИГКС или системные ГКС, теofilлин, пероральные КДБА.

В настоящее время Правительство РФ и Министерство здравоохранения РФ все больше внимания уделяют вопросам импортозамещения. Отечественные производители разработали и выпускают ряд эффективных препаратов для детей с БА и БОС: Ипратерол-натив (ипратропия бромид + фенотерол, раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл 20 мл), Ипратерол-аэронатив (ипратропия бромид + фенотерол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 20 мкг/доза + 50 мкг/доза 200 доз препарата в баллоне 10 мл), Беклометазон-аэронатив (БДП, аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 250 мкг/доза 200 доз в баллоне 10 мл), Салтиказон-натив (салметерол + флутиказон, порошок для ингаляций дозированный, 50 + 100 мкг, 50 + 250 мкг, 50 мкг + 500 мкг № 30 и 60), Салтиказон-аэронатив (салметерол + флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 + 50 мкг/доза, 25 + 125 мкг/доза, 25 + 250 мкг/доза 120 доз в баллоне 10 мл), Формисонид-натив (будесонид + формотерол, порошок для ингаляций дозированный, 80 + 4,5 мкг, 160 + 4,5 мкг, 320 + 9 мкг № 60 и 120), Сальбутамол-натив (сальбутамол, раствор для ингаляций, 1 мг/мл № 10), Ипратропиум-аэронатив (ипратро-

пия бромид, аэрозоль для ингаляций дозированный, 20 мкг/доза 200 доз в баллоне 10 мл). Универсальный комбинированный бронхолитик – препарат Ипратерол-натив (ипратропия бромид + фенотерол, раствор для ингаляций 25 + 50 мкг/мл, 20 мл) применяется у детей в возрасте от нуля до 12 месяцев в дозе одна капля на один килограмм массы на ингаляцию, в возрасте от года до пяти лет – десять капель три раза в сутки, старше шести лет – 10–20 капель через небулайзер. За пять лет (2014–2018 гг.) в России пациенты приобрели или получили в рамках льготного обеспечения для терапии БА 2,5 млн упаковок препарата Ипратерол-натив, в Москве – более 250 тыс. упаковок<sup>17</sup>.

Многолетний клинический опыт, в том числе ведущих научных и клинических центров России (детские лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) Департамента здравоохранения г. Москвы, Университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Институт иммунологии ФМБА России), подтверждает клиническую эквивалентность и безопасность препарата Ипратерол-натив и иностранного аналога (Беродуал).

Данные наблюдательного клинического исследования, проведенного в 2017 г. в Москве (Университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и Владивостоке (Краевая детская клиническая больница № 1 г. Владивостока), продемонстрировали полную эквивалентность растворов Ипратерол-натив и Беродуал и экономическую выгоду препарата Ипратерол-натив (в аптеках разница в стоимости до 30%)<sup>28</sup>.

Как уже отмечалось, алгоритм терапии пациентов с БА включает прежде всего начальную оценку тяжести обострения (выявление причинно-значимых аллергенов), проведение физикального обследования (перкуссия, аускультация, частота сердечных сокращений и число дыхательных движений), пульсоксиметрии, определение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>),

ПСВ или бронхофонографию. На начальном этапе лечения следует исключить и/или уменьшить влияние провоцирующего фактора, провести оксигенотерапию при сатурации кислорода менее 90%, использовать КДБА (ДАИ или ДАИ со спейсером) каждые 20 минут в течение первого часа (раствор сальбутамола или раствор фенотерола + ипратропия бромида). Кроме того, применяют будесонид (суспензия) 0,25–0,5 мг два раза в сутки через небулайзер и системные ГКС перорально или парентерально (если отсутствует немедленный ответ или ребенок ранее принимал системные ГКС)<sup>14</sup>. При обострении средней тяжести (показатели ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ 80–60%, умеренно выраженные симптомы БА) и принадлежности пациента к высокой группе риска КДБА применяют каждый час, будесонид (суспензия) 0,5–1,0 мг один-два раза в сутки через небулайзер. Наблюдение продолжается в течение одного – трех часов. При хорошем ответе (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ ≥ 70%), который сохраняется через час после ингаляции, отсутствии респираторных нарушений, нормальных показателях физикального обследования и уровне SaO<sub>2</sub> > 95% ребенка выписывают домой. При этом прием КДБА или комбинированных бронхолитиков продолжается, базисная терапия назначается согласно индивидуальному плану. При ухудшении состояния (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ < 60%, ярко выраженные симптомы БА в спокойном состоянии, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, резистентность грудной клетки) необходимо начать терапию: ипратропия бромид + фенотерол, раствор для ингаляций 25 + 50 мкг/мл (Ипратерол-натив) в сочетании с ипратропия бромидом через небулайзер каждые 20–30 минут в течение часа, оксигенотерапию, назначить системные ГКС перорально, внутримышечно, внутривенно. Будесонид (суспензия) назначается 0,5–1,0 мг один-два раза в сутки через небулайзер. При неполном ответе (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ 50–70%, легкие и умерен-

<sup>28</sup> Терапия респираторных обструктивных заболеваний: стандарты и реальность // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 28. Аллергология и иммунология. № 2. С. 22–31.



## Сателлитный симпозиум компании «Натива»

но выраженные симптомы, уровень  $\text{SaO}_2$  без улучшений) продолжают прием КДБА или комбинированных бронхолитиков, системных ГКС, будесонида (суспензия) 0,5–1,0 мг один-два раза в сутки, комбинации ИГКС и КДБА, проводят оксигенотерапию и мониторинг уровня  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{OФВ}_1$ , ПСВ, а также пациента переводят в специализированное отделение. При плохом ответе на терапию устанавливают астматический статус.

Доказано, что у пациентов с обострением БА, индуцированной вирусной инфекцией, эффективность бета-2-агонистов снижается. Это обусловлено тем, что при длительном течении БА вирусы активируют холинергические механизмы. Эффективность бронхолитической терапии увеличивается за счет добавления антихолинергического препарата<sup>29</sup>.

При комбинированной терапии ипратропия бромидом + фенотеролом, раствором для ингаляций 25+50 мкг/мл (Ипратерол-натив) наблюдается максимальное повышение  $\text{OФВ}_1$ <sup>30</sup>. В настоящее время при обострениях БА предпочтение отдается будесониду (суспензии).

При комбинированной терапии бета-2-агонистом и ипратропия бромидом (в частности, Ипратерол-натив и Ипратерол-аэронатив) наблюдается максимальное повышение  $\text{OФВ}_1$ <sup>30</sup>. При этом у пациентов с полутора лет, согласно инструкции по применению лекарственного препарата, используется также КДБА салбутамол (раствор 1мг/мл, флаконы 2,5 мл № 10).

В настоящее время отечественный препарат салбутамол, раствор для ингаляций производится только компанией «Натива» (Салбутамол-натив). Отечественный лекарственный препарат выпускается в химически нейтральных стеклянных флаконах, которые являются стандартом для выпуска лекарственных растворов, что дополнительно гарантирует чистоту и безопасность препарата в отличие от

иностранного аналога, выпускаемого в пластиковых небулах.

Многолетний клинический опыт, в том числе ведущих научных и клинических центров России (детские ЛПУ Департамента здравоохранения г. Москвы), подтверждает клиническую эквивалентность и безопасность препарата Салбутамол-натив и иностранного аналога (Вентолин). За пять лет (2014–2018 гг.) в Москве пациенты приобрели или получили в рамках льготного обеспечения для терапии бронхиальной астмы свыше 20 тыс. упаковок лекарственного препарата Салбутамол-натив и свыше 250 тыс. упаковок препарата Ипратерол-аэронатив<sup>17</sup>.

ИГКС флутиказон всасывается с поверхности дыхательных путей от 4,9 до 9 часов<sup>31</sup>. Аналогичные показатели имеет БДП, который до настоящего момента остается золотым стандартом базисной терапии БА у детей. Подтверждение тому – многолетний положительный опыт его применения.

За последние пять лет в Москве заметно возросла частота использования у детей с БА препарата Беклометазон-аэронатив.

За пять лет (2014–2018 гг.) в Москве пациенты приобрели или получили в рамках льготного обеспечения для терапии бронхиальной астмы свыше 200 тыс. упаковок лекарственного препарата Беклометазон-аэронатив<sup>17</sup>. Группу повышенного риска неблагоприятного исхода обострения БА составляют дети:

- ✓ с тяжелым течением и частыми обострениями;
- ✓ наличием астматических состояний в анамнезе (особенно за последний год);
- ✓ неконтролируемым течением БА;
- ✓ сочетанием БА, эпилепсии и сахарного диабета.

Кроме того, в эту группу входят пациенты раннего или подросткового возраста, а также те, кто не

соблюдает рекомендации и назначения врача.

Более двух обращений за медицинской помощью в течение последних суток или более трех в течение 48 часов свидетельствует о повышенном риске неблагоприятного исхода обострения БА. В таких случаях показана терапия системными ГКС. К показаниям для их назначения при обострении БА относятся недостаточный ответ на терапию бронхолитиками (бета-2-агонисты или антихолинергические средства), тяжелые и жизнеугрожающие осложнения, применение системных ГКС в анамнезе для купирования обострений. При тяжелых обострениях максимальная доза системных ГКС составляет 20 мг/сут для детей младше двух лет и 30 мг/сут – для детей двух – пяти лет. При этом необходим мониторинг клинической симптоматики, регресса симптомов на фоне терапии. Для большинства детей достаточно трех- или пятидневной терапии.

Алгоритм лечения обострения среднетяжелой и тяжелой БА у детей раннего возраста включает обязательные ингаляции бронхолитиком салбутамолом (в частности, Салбутамол-натив) или фенотеролом в комбинации с ипратропия бромидом (в частности, Ипратерол-натив) через небулайзер. При улучшении состояния терапия фенотеролом в сочетании с ипратропия бромидом и амброксолом должна быть продолжена еще 7–14 дней. В отсутствие улучшений следует начать терапию фенотеролом, ипратропия бромидом, амброксолом, будесонидом (7–14 дней). При тяжелом обострении применяя салбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, будесонид, а также преднизолон (внутримышечно или внутривенно) на протяжении 7–14 дней в зависимости от тяжести состояния.

Таким образом, объем и длительность терапии обострения БА у детей зависят от степени тяжести заболевания.

аллергология и иммунология

<sup>29</sup> Haney S., Hancox R.J. Overcoming beta-agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials // *Respir. Res.* 2007. Vol. 8. № 19.

<sup>30</sup> Rebeck A.S., Chapman K.R., Abboud R. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82. № 1. P. 59–64.

<sup>31</sup> Kelly H.W. Comparative potency and clinical efficacy of inhaled corticosteroids // *Respir. Care Clin. N. Am.* 1999. Vol. 5. № 4. P. 537–553.



Профессор, д.м.н.  
Н.А. Ильенкова

**Анализ приверженности противоастматической терапии у детей с бронхиальной астмой. Оценка качества жизни**

ные инфекции, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, выраженные ЛОР-заболевания, гормональные сдвиги (половое созревание, менопауза), психологические проблемы, неоптимальная терапия<sup>34</sup>.

По мнению экспертов Международной респираторной группы первичной медицинской помощи (International Primary Care Respiratory Group, IPCRG), отсутствие контроля БА обусловлено неправильным диагнозом, курением, коморбидными состояниями, низким комплаенсом, неадекватной техникой ингаляции и индивидуальными особенностями в отношении ответа на фармакотерапию<sup>35</sup>.

Таким образом, основными факторами являются низкая приверженность терапии и неправильное лечение.

Приверженность лечению – мера, при которой поведение пациента (прием лекарственных препаратов и модификация образа жизни) соответствует полученным медицинским рекомендациям. Приверженность лечению расценивается как неудовлетворительная, когда пациент принимает менее 80% или более 120%

назначенных для продолжительного лечения доз препарата<sup>36</sup>. Непреднамеренная неприверженность связана с ограничением возможностей, в частности наличием таких заболеваний, как артрит, и финансовых ресурсов (высокая стоимость лекарственных средств), забывчивостью пациента. Преднамеренная неприверженность основана на эмоциях и собственных убеждениях больного по поводу лечения и обусловлена воображаемыми барьерами (побочными эффектами от приема терапии), надуманным страхом и тревогой и уверенностью в неэффективности терапии.

Приверженность лечению больных БА изучают с помощью мониторинга назначений рецептов, взвешивания аэрозольных ингаляторов, подсчета принятых доз, измерения уровня лекарственного средства в крови. В практическом здравоохранении приверженность оценивают по результатам опроса пациентов. Для этого используют специальные тесты, состоящие из вопросов, на которые пациенту или членам его семьи предлагается несколько вариантов ответов с соответствующим количеством баллов: Medication

**П**о словам профессора, главного внештатного детского специалиста-пульмонолога Министерства здравоохранения Красноярского края, д.м.н., заведующей кафедрой детских болезней Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Натальи Анатольевны ИЛЬЕНКОВОЙ, недостаточный контроль БА увеличивает затраты на лечение. Сумма прямых затрат значительно выше у детей с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени<sup>32</sup>.

Глобальная цель лечения пациентов с БА заключается в достижении контроля над заболеванием<sup>12, 33</sup>. Контроля можно добиться, только регулярно используя противовоспалительную базисную терапию. Достижению контроля БА препятствуют курение (не менее 25% всех взрослых больных БА), сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких, низкая приверженность лечению, постоянная экспозиция к бытовым аллергенам, вирус-

Достижение контроля астмы у детей дошкольного возраста в значительной мере определяется приверженностью терапии ИГКС, которая служит независимым сильным предиктором долгосрочного контроля астмы

<sup>32</sup> Sadatsafavi M., Lynd L., Marra C. et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia // Can. Respir. J. 2010. Vol. 17. № 2. P. 74–80.

<sup>33</sup> Tenne H.A. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2012. № 3. С. 76–82.

<sup>34</sup> Humbert M., Holgate S., Boulet L.P., Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question // Allergy. 2007. Vol. 62. № 2. P. 95–101.

<sup>35</sup> Haughney J., Price D., Kaplan A. et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control // Respir. Med. 2008. Vol. 102. № 12. P. 1681–1693.

<sup>36</sup> Доклад ВОЗ «Приверженность к длительной терапии, доказательство действенности», 2003.





## Сателлитный симпозиум компании «Натива»

Adherence Report Scale<sup>37</sup>, Adherence Schedule in Asthma<sup>38</sup>, а также шкала Morisky<sup>39</sup>.

В одном из опросов участвовали 120 детей с различной степенью тяжести БА. Они заполняли анкету приверженности базисной терапии БА, включавшую 17 вопросов. После анализа анкет дети были разделены на приверженных (n = 26) и не приверженных базисной терапии (n = 94). В группе неприверженных отмечались пропуски приема препаратов базисной терапии и в среднем до четырех обострений БА. При анализе основными причинами преднамеренной неприверженности были названы страх и тревога во время приема препарата, пропуск препарата из-за забывчивости и нежелание принимать его.

Было также установлено, что с неприверженностью связаны более сложные схемы лечения, плохая техника ингаляции. В ряде случаев имели место опасения, что длительный прием гормональных препаратов ослабляет иммунную систему.

Таким образом, основная проблема в достижении приверженности заключается в пренебрежительном отношении к ежедневному использованию противовоспалительной базисной терапии вследствие собственной неосведомленности или неосведомленности родителей о заболевании.

Образование родителей – один из ведущих факторов, влияющих на выполнение врачебных назначений у пациентов с БА. Среди детей с БА, матери которых характеризовались более низким

образовательным статусом, чаще отмечались неправильное использование ингалятора, а следовательно, более низкая приверженность лечению. Повторное обучение технике ингаляции может способствовать повышению эффективности терапии<sup>40</sup>. Иностранные препараты ДПИ Турбухалер, Мультидиск и отечественные Инхалер CDM имеют свою систему доставки. При переходе с иностранных препаратов на отечественные эффективность терапии может снижаться. Это говорит не о низком качестве и неэффективности собственно лекарственного препарата, а о необходимости обучения врачом ребенка (и/или его родителей) правильной технике ингаляции (согласно инструкции). Как показывает клинический опыт, после обучения у подавляющего большинства детей с БА (их родителей) вопросы относительно назначенной терапии и ее эффективности не возникают.

Приверженность тесно связана с качеством жизни, которое является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на субъективном восприятии<sup>41</sup>.

Динамическая оценка основных показателей качества жизни внутри групп приверженных и не приверженных терапии БА детей и подростков на фоне устранения факторов низкой приверженности показала, что после беседы врача-аллерголога с родителями качество жизни улучшалось как среди детей, так и среди подростков.

Достижению контроля БА препятствуют курение, сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких, низкая приверженность лечению, постоянная экспозиция к бытовым аллергенам, вирусные инфекции, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, выраженные ЛОР-заболевания, гормональные сдвиги (половое созревание, менопауза), психологические проблемы, неоптимальная терапия

В настоящее время применяется ступенчатый подход к лечению БА у детей в возрасте до и после пяти лет.

Основой лечения БА является длительный и постоянный прием ИГКС. Длительность базисной терапии, направленной на достижение контроля заболевания, не должна быть менее трех месяцев. Повторную оценку эффективности терапии проводят каждые три – шесть месяцев. Следует учитывать и сезонные изменения<sup>42</sup>.

В настоящее время для детей с бронхиальной астмой и БОС доступен целый арсенал лекарственных препаратов, в том числе российского производства (правда, практически все важные лекарственные препараты для лечения данных нозологий производит только один отечественный производитель – компания «Натива»).

<sup>37</sup> Ohm R., Aaronson L.S. Symptom perception and adherence to asthma controller medications // J. Nurs. Scholarsh. 2006. Vol. 38. № 3. P. 292–297.

<sup>38</sup> Baiardini I., Braido F., Giardini A. et al. Adherence to treatment: assessment of an unmet need in asthma // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2006. Vol. 16. № 4. P. 218–223.

<sup>39</sup> Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med. Care. 1986. Vol. 24. № 1. P. 67–74.

<sup>40</sup> Capanoglu M., Dibek Misirlioglu E., Toyran M. et al. Evaluation of inhaler technique, adherence to therapy and their effect on disease control among children with asthma using metered dose or dry powder inhalers // J. Asthma. 2015. Vol. 52. № 8. P. 838–845.

<sup>41</sup> Новиков А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с.

<sup>42</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015.





В педиатрической практике ингаляционная небулайзерная терапия предпочтительна при острых и хронических заболеваниях респираторного тракта, в том числе БА, поскольку характеризуется быстрым поступлением вещества в бронхиальное дерево, высокой местной активностью, снижением риска побочных эффектов, легкостью выполнения ингаляции и снижением риска ошибок, возможностью применения у детей раннего возраста

Каждый препарат имеет возрастные ограничения: Ипратерол-натив (ипратропия бромид + фенотерол, раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл 20 мл) разрешен к применению по показаниям врача у детей до шести лет, Ипратерол-аэронатив (ипратропия бромид + фенотерол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 20 мкг/доза + 50 мкг/доза 200 доз препарата в баллоне 10 мл) – детям с шести лет, Беклометазон-аэронатив (беклометазона дипропионат, аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 250 мкг/доза 200 доз в баллоне 10 мл) – с четырех лет, Салтиказон-натив (салметерол+флутиказон, порошок для ингаляций дозированный, 50 + 100 мкг, 50 + 250 мкг, 50 + 500 мкг № 30 и 60) – с четырех лет, Формисонид-натив (будесонид + формотерол, по-

рошок для ингаляций дозированный, 80 + 4,5 мкг, 160 + 4,5 мкг, 320 + 9 мкг № 60 и 120) – с шести лет, Сальбутамол-натив (сальбутамол, раствор для ингаляций, 1 мг/мл № 10) – с полутора лет. Многолетний клинический опыт, в том числе ведущих научных и клинических центров (детские ЛПУ Министерства здравоохранения Красноярского края, Университетская клиника Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого), подтверждает клиническую эквивалентность и безопасность препарата Ипратерол-натив и иностранного аналога Беродуал, препаратов Ипратерол-аэронатив и Беродуал Н, Беклометазон-аэронатив и Беклазон Эко, Сальбутамол-натив и Вентолин Небулы.

За пять лет (2014–2018 гг.) в Красноярском крае пациенты приобрели или получили в рамках льготного обеспечения для терапии бронхиальной астмы свыше 25 тыс. упаковок лекарственного препарата Беклометазон-аэронатив, 50 тыс. упаковок Ипратерол-натив, 90 тыс. упаковок Ипратерол-аэронатив<sup>17</sup>.

Клинический опыт применения лекарственных препаратов Формисонид-натив и Салтиказон-натив, применяемых в терапии БА у детей с 2017 г., только накапливается.

Важный момент: ингалятор Инхалер CDM, с помощью которого осуществляются ингаляции комбинированными препаратами компании «Натива», в таких вопросах, как удобство и простота применения, не уступает другим ингаляторам капсульного типа (Бризхалер, Аэролайзер).

При этом за счет размещения в препаратах компании «Натива» порошка для ингаляций с носителем (лактоза) в прозрачных эластичных химически нейтральных неломких капсулах из гипромеллозы (концепция 100-процентного контроля приема дозировки: «вижу» (прозрачная капсула), «чувствую» (слабосладкий привкус во рту при вдохе), «слышу» (капсула вибрирует в отсеке при правильном вдохе)) повышается достижение необходимого количества, особенно в сочетании с более доступной ценой (препараты «Натива» на 20–25% экономически выгоднее как для родителей детей с БА и БОС, так и для Министерства здравоохранения Красноярского края).

В педиатрической практике ингаляционная небулайзерная терапия предпочтительна при острых и хронических заболеваниях респираторного тракта, в том числе БА, поскольку характеризуется быстрым поступлением вещества в бронхиальное дерево, высокой местной активностью, снижением риска побочных эффектов, легкостью выполнения ингаляции и снижением риска ошибок, возможностью применения у детей раннего возраста<sup>43–45</sup>. Необходимо обучать пациентов и их родителей самостоятельному контролю заболевания, навыкам интерпретации симптомов и мониторингу ПСВ как косвенного показателя текущего состояния.

Достижение контроля астмы у детей дошкольного возраста в значительной мере определяется приверженностью терапии ИГКС, которая служит независимым сильным предиктором долгосрочного контроля астмы<sup>46</sup>. 🌟

<sup>43</sup> Tenne H.A., Колосова Н.Г., Шаталина С.И., Чокрборти Г. Применение ингаляционного будесонида при обструкции дыхательных путей у детей раннего возраста // Доктор.Ру. 2012. № 3 (71). С. 14–18.

<sup>44</sup> Костюкова Е.А., Крючкова О.Н., Жукова Н.В. и др. Небулайзерная терапия в пульмонологии. Возможности и перспективы // Крымский терапевтический журнал. 2014. № 2 (23). С. 74–81.

<sup>45</sup> Lin J., Chen P., Liu C. et al. Comparison of fluticasone propionate with budesonide administered via nebulizer: a randomized controlled trial in patients with severe persistent asthma // J. Thorac. Dis. 2017. Vol. 9. № 2. P. 372–385.

<sup>46</sup> Klok T., Kaptein A.A., Duiverman E.J., Brand P.L. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 3. P. 783–791.



# ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-003125



РУ: ЛП-003359



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-003400



РУ: ЛП-003487



РУ: P N000442/02



ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОГО ЦИКЛА, СЕРТИФИЦИРОВАННОЕ  
В СООТВЕТСТВИИ СО СТАНДАРТАМИ GMP



Компания «Натива» является исполнителем государственных контрактов Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

Реклама

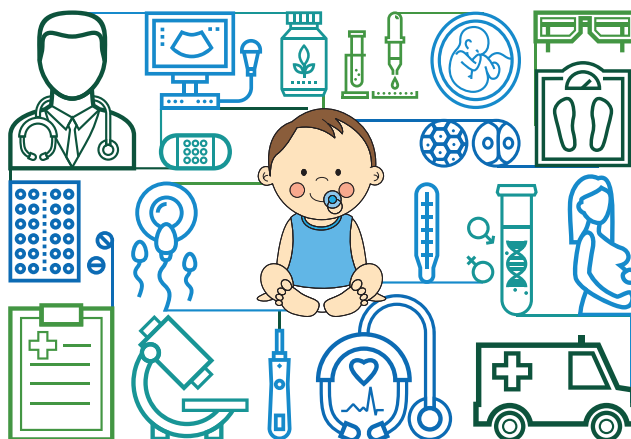
Организатор



Технический  
организатор



ОБЩЕСТВО  
ПО РАЗВИТИЮ  
МЕДИЦИНЫ И  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ  
ПАРТНЕРСТВО



**16-17 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА**

# **XIII ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

## **СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО**

Актуальные научно-практические вопросы  
современной перинатологии

Инновационные методы профилактики, диагностики,  
лечения заболеваний

Перспективы развития области и совершенствование  
технологий, обмен опытом

## **ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ!**

г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 31а, стр. 1  
Гостиница «Ренессанс Москва Монарх Центр»

Регистрация на сайте <http://www.raspm.ru> или по почте: [info@raspm.ru](mailto:info@raspm.ru)

Телефон для справок – 8 963 961 64 12

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для провизоров и фармацевтов**



**Журнал для организаторов здравоохранения**

Интернет-магазин медицинской книги  
**[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)**



# Назаваль®

## Весна без аллергии!



**Назальный спрей для экстренной и постоянной защиты от аллергии**

ООО «Замбон Фарма», 119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17, тел.: +7(495) 933-38-30/32, факс: +7(495) 933-38-31, [www.zambon.ru](http://www.zambon.ru) РУ №ФСЗ 2008/02844 от 18.03.2013

[www.nazaval.ru](http://www.nazaval.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОБРАТИТЬСЯ К ВРАЧУ

Реклама

**Zambon**  
1906