

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

аллергология и иммунология
№1, 2016



*Ambrosia
artemisiifolia*

№

6

Роль эмоленов
и антигистаминных
препаратов в терапии
атопического
дерматита

6

Дифференциальная
диагностика ринита

50

Алгоритм лечения
при вторичных
иммунодефицитных
состояниях

78



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Назонекс®

(мометазона фуолат)

интраназальный глюкокортикостероид

**Ваш союзник и эксперт
в борьбе с воспалением**



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

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



Ключевая информация по безопасности

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

Список литературы

1. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:167-172. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D: Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol Int* 2007;19:50-53. 3. Small at all. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; vol 116(6): 1275-81 4. Stjärne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. *EACI*. 2008 5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(5):648-654. 6. Nasonex Claims Evaluation. Synovate Market Research, 2006. 7. www.arthritis.org 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®. Регистрационный номер — ПН014744/01



ООО «МСД Фармасытикалс»,
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1, Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.merck.com. RESP-1110336-0021;09-2014
На правах рекламы. Регистрационное удостоверение ПН014744/01 от 17.03.2009



Межрегиональный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

**30 мая – 2 июня 2016 г.,
Казань**



Уважаемые коллеги!

От имени президиума РААКИ и оргкомитета приглашаем вас принять участие в работе межрегионального форума «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 30 мая – 2 июня 2016 г.). Основной целью форума является освещение научных и практических вопросов, важных как для аллергологов-иммунологов, так и для врачей других специальностей, которые сталкиваются в своей практике с проявлениями аллергии и иммунопатологии. На форуме будут представлены новейшие разработки в области иммуно- и аллергодиагностики, рассмотрены современные подходы к лечению иммунопатологий и аллергических заболеваний, проанализированы результаты научных исследований в этой области. Материалы форума будут содержать рекомендации для практических врачей.

Для участия в форуме приглашены ведущие ученые и специалисты регионов России, а также зарубежные докладчики.

Основные направления научной программы форума:

1. Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергических заболеваний и иммунодефицитов
2. Аллергические заболевания и иммунодефициты: что должен знать и уметь врач первичного звена
3. Молекулярная диагностика в аллергологии
4. Первичные и вторичные иммунодефициты
5. Аллергические заболевания дыхательных путей
6. Аллергодерматозы – теория и практика
7. Лекарственная аллергия
8. Иммунопатологии и аллергические заболевания в детском возрасте
9. Рациональная фармакотерапия иммунопатологий и аллергических заболеваний
10. Персонализированная терапия в клинической аллергологии и иммунологии
11. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний
12. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики. Осложнения вакцинаций
13. Преподавание иммунологии и аллергологии в системе высшего и последипломного образования

Регистрация:

- регистрационный взнос 2500 руб.
- регистрационный взнос для членов РААКИ 2000 руб. при условии оплаты членского взноса за 2015 г. и отсутствия задолженности за предыдущие годы

Регистрационный взнос включает:

- участие в форуме
- публикацию статьи
- получение материалов форума и сертификата участника.

Место проведения форума: ГТРК «Корстон», г. Казань, ул. Н. Ершова, д. 1а

Оргкомитет:

420107, г. Казань, ул. Спартакoвская, д. 6, офис 102.

Бронирование гостиниц, регистрация, оплата оргвзноса:

тел.: +7 (843) 526 53 32, +7 (917) 269 67 53, +7 (987) 296 84 21, e-mail: farida-78@mail.ru, факс: +7 (843) 526 53 32

Включение в научную программу, публикация статей:

тел. +7 (843) 236 67 81, факс +7 (843) 236 67 41, e-mail: raaki2016@mail.ru



КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

18–19 НОЯБРЯ 2016 ГОДА



*Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:*

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

*принять участие в работе V конференции по детской
аллергологии и иммунологии для практикующих врачей*

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке конгресса
обращаться в оргкомитет: тел. (495) 518-31-09

Информация о конгрессе в интернете на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

Эффективная
фармакотерапия. 6/2016.
Аллергология
и иммунология. № 1

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.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 В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

докт. мед. наук, проф. Н.М. НЕНАШЕВА

Редакционный совет направления

«Аллергология и иммунология»

Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,

Л.А. ГОРЯЧКИНА, О.С. ДРОБИК,

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

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 5500 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

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

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клиническая эффективность

- Н.М. НЕНАШЕВА
Современная терапия атопического дерматита:
роль эмолентов и антигистаминных препаратов 6

Клиническая практика

- М.Ю. ВОРОНОВА, Д.С. ФОМИНА, Н.М. НЕНАШЕВА
Опыт применения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице 18
- Д.С. ФОМИНА, Е.Н. БОБРИКОВА
Молекулярная диагностика – новый диагностический инструмент
при назначении АСИТ 24

Лекции для врачей

- Е.П. ТЕРЕХОВА
Профилактическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии 30
- Н.Г. АСТАФЬЕВА, И.В. ГАМОВА, Д.Ю. КОБЗЕВ, Е.Н. УДОВИЧЕНКО,
И.А. ПЕРФИЛОВА, И.Э. МИХАЙЛОВА
Пищевая анафилаксия: проблемы пациента, врача и общества 38

Обзор

- О.С. БОДНЯ
Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз 50
- Н.М. НЕНАШЕВА
Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы
и ее обострений: возможные пути терапевтического вмешательства 64

Медицинский форум

- Вторичные иммунодефицитные состояния –
междисциплинарная проблема. Дискуссия продолжается 78

Effective pharmacotherapy.
2016. Issue 6. Allergology
and Immunology. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

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.

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

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

Scientific Editor

for Allergology and Immunology

N.M. NENASHEVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

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

O.S. DROBIK, 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

Clinical Efficacy

- N.M. NENASHEVA
Current Therapy of Atopic Dermatitis: a Role of Emollients and Antihistamines 6

Clinical Practice

- M.Yu. VORONOVA, D.S. FOMINA, N.M. NENASHEVA
An Experience of Using Omalizumab During Chronic Spontaneous Urticaria 18
- D.S. FOMINA, Ye.N. BOBRIKOVA
Molecular Diagnostics – a Novel Diagnostic Tool Upon
Administering Allergen-Specific Immunotherapy 24

Clinical Lectures

- Ye.P. TEREKHOVA
Prophylactic Efficacy of Allergenspecific Immunotherapy 30
- N.G. ASTAFYEVA, I.V. GAMOVA, D.Yu. KOBZEV, Ye.N. UDOVICHENKO,
I.A. PERFILOVA, I.E. MIKHAYLOVA
Food Anaphylaxis: Problems of the Patient, the Physician, the Community 38

Review

- O.S. BODNYA
Phenotypes of Rhinitis: a Differential Diagnosis 50
- N.M. NENASHEVA
A Role of Respiratory Viruses in Development of Bronchial Asthma
and Its Complications: Potential Way for Therapeutic Intervention 64

Medical Forum

- Secondary Immunodeficiencies – an Interdisciplinary Problem. Discussion Moves On 78

Слово научного редактора

Уважаемые коллеги!

Перед вами выпуск, посвященный аллергическим заболеваниям, распространенность которых во всех странах, в том числе в России, продолжает возрастать не только среди детей и подростков, но и среди взрослых. В связи с этим особую актуальность приобретают ранняя диагностика, специфическая и неспецифическая терапия, а также возможности профилактики аллергических болезней.

В последние годы в клинической аллергологии и иммунологии появились новые методы специфической диагностики. Речь, в частности, идет о компонентной аллергодиагностике, позволяющей выявлять наличие специфических иммуноглобулинов E к молекулам главных и второстепенных аллергенов. На страницах журнала представлен опыт применения данного метода диагностики в реальной клинической практике.

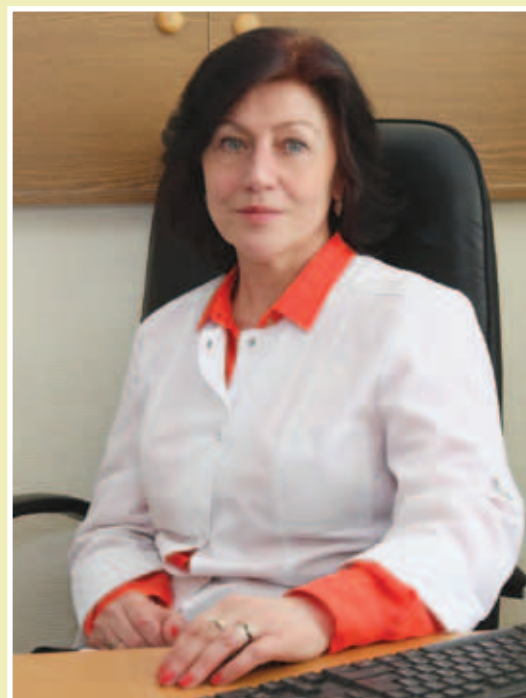
Продолжает активно развиваться аллергенспецифическая иммунотерапия, появляются новые формы аллергенов и методы иммунотерапии. О профилактической эффективности этого уникального метода лечения читайте в статье Е.П. Тереховой.

Обзор, подготовленный Н.Г. Астафьевой, И.В. Гамовой, Д.Ю. Кобзевым и др., касается анафилаксии, в частности пищевой анафилаксии – недооцененной проблемы, связанной с высокой вероятностью фатального исхода и требующей принятия мер общественной профилактики с помощью точной маркировки всех потенциально опасных аллергенных компонентов продуктов.

Вопросы гетерогенности аллергического ринита и современной ступенчатой терапии, основанной на контроле симптомов, также подробно рассмотрены в данном выпуске. Отдельный обзор посвящен вирусиндуцированной астме у детей и взрослых, механизмам обострений заболевания, вызванных респираторными вирусами, и особенностям фармакотерапии этого фенотипа бронхиальной астмы.

Авторы не обошли вниманием и кожные аллергические болезни. Проанализирована роль эмолентов в терапии атопического дерматита. Как известно, современные комплексные эмоленты способны эффективно предупреждать развитие обострений дерматита, уменьшать проявления ксероза и кожный зуд. Представленный собственный клинический опыт применения моноклональных анти-IgE-антител, препарата омализумаб, у пациентов с хронической спонтанной крапивницей может служить примером эффективной стратегии в лечении сложных форм заболевания.

Надеемся, что опубликованные материалы окажутся полезными для врачей разных специальностей – аллергологов-иммунологов, пульмонологов, педиатров, отоларингологов, дерматологов, терапевтов – в целях совершенствования знаний диагностики и терапии аллергических заболеваний.



*Наталья Михайловна НЕНАШЕВА,
д.м.н., профессор кафедры клинической
аллергологии Российской медицинской
академии последипломного образования*



Современная терапия атопического дерматита: роль эмолентов и антигистаминных препаратов

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144031@gmail.com

У пациентов, страдающих atopическим дерматитом, как правило, применяется топическое (наружное) лечение. Подобная терапия наиболее эффективна и характеризуется минимальным количеством побочных эффектов. Увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) составляют основу ухода за кожей указанных больных.

Ключевые слова: atopический дерматит, бронхиальная астма, трансэпидермальная потеря воды, антигистаминные препараты, эмоленты

Атопический дерматит и atopический марш

Атопический дерматит (АтД) – аллергическое воспалительное заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления, кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью к аллергенам

и неспецифическим раздражителям [1]. Это заболевание имеет и другое название – atopическая экзема.

АтД обычно начинается в раннем детстве, в связи с чем наиболее распространен среди детской популяции, но может развиваться и у подростков, а также у взрослых. По данным эпидемиологических исследований, 15–30% детского и 2–10% взрослого населения страдают АтД [2, 3].

В регионах нашей страны распространенность АтД варьирует от 6,2 до 15,5% [4, 5].

Термин «атопический дерматит» был впервые предложен в 1930 г. F. Wise и M.B. Sulzberger, поскольку заболевание тесно связано с другими atopическими болезнями – аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и в ряде случаев становится первым проявлением atopии. В свою очередь термин «атопия» (греч. *atopos* – странность, необычность) был предложен A.F. Cose и R. Cooke в 1924 г. для определения серии синдромов (астма, ринит и экзема) с наследственной предрасположенностью.

Таким образом, atopия – генетическая предрасположенность к синтезу IgE-антител в ответ на низкие дозы аллергенов, как правило белковой природы. Причем в значительной части популяции не развивается IgE-сенситизация в ответ на воздействие этих естественных экзоаллергенов.

За последние несколько десятилетий распространенность АтД в экономически развитых странах заметно возросла, особенно сре-



ди детей и подростков (рис. 1) [6]. АтД представляет медико-социальную проблему в силу существенного нарушения качества жизни больных и высокого риска развития респираторного аллергического заболевания – так называемого атопического марша. Его наиболее характерное начало – АтД на первом году жизни, часто обусловленный пищевой аллергией. Затем появляются симптомы риноконъюнктивита и/или астмы.

По данным исследований, приблизительно у 45% больных АтД впоследствии развивается бронхиальная астма, у 30–40% – аллергический ринит [7].

Результаты ряда длительных наблюдательных исследований подтверждают концепцию атопического марша и первоочередную роль АтД [8].

Степень тяжести АтД относится к фактору риска развития респираторной аллергии. Риск развития бронхиальной астмы при тяжелом АтД составляет 70%, при легком – 30%. В целом в детской популяции этот показатель достигает 8–10%. Максимальный риск развития астмы среди пациентов с АтД имеют лица с мутациями в гене филаггрина.

Филаггрин – белок, который играет ключевую роль в формировании

корнифицированного эпителия и образовании эпидермального барьера, защищающего организм от воздействия токсических соединений [9, 10]. Приблизительно у половины (в Европе – у 30%) больных АтД выявляются мутации в гене филаггрина. Они ассоциированы с повышенным риском развития астмы, но только у пациентов с АтД [10].

Несмотря на популярность гипотезы атопического марша, механизм, лежащий в его основе, до конца не изучен. Наиболее вероятен биологический механизм, предложенный J.A. Burgess и соавт. [11] и дополненный S. Dharmage и соавт. (рис. 2). Потенциальный механизм атопического марша связан с дефектами кожного барьера при АтД. Вследствие нарушения барьерных функций кожи повышается трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ), через кожу проникают аллергены, бактерии и вирусы, имеющие достаточно высокий молекулярный вес [12]. Сенсибилизация к аллергенам может происходить через нарушенный кожный барьер и инициировать развитие атопического марша, что подтверждают результаты когортных исследований.

Ранняя пищевая сенсибилизация у детей с АтД повышает риск развития бронхиальной астмы в пос-

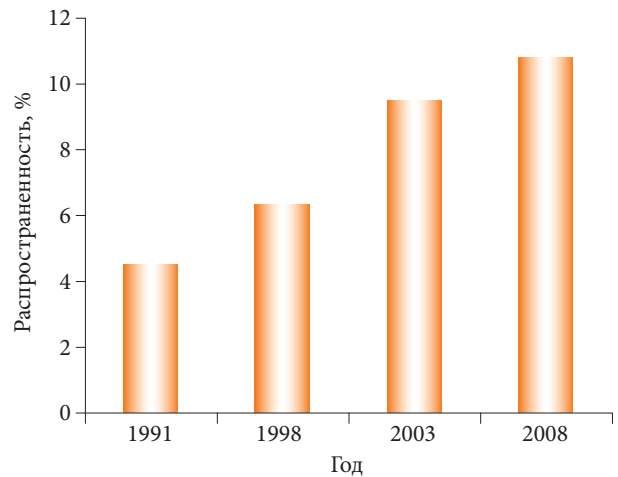


Рис. 1. Распространенность АтД среди греческих школьников с 1991 по 2008 г.

ледующие годы [13, 14]. Сказанное позволяет предположить, что IgE-ассоциированный АтД является начальным этапом атопического марша.

Дефекты барьерной функции кожи связаны с системными реакциями, такими как повышение уровня общего IgE и развитие бронхиальной гиперреактивности, возможно, из-за последующей сенсибилизации. У детей АтД может быть обусловлен воспалением дыхательных путей даже в отсутствие астмы [15]. Кожная сенсибилизация предшествует сенсибилизации дыхательных путей

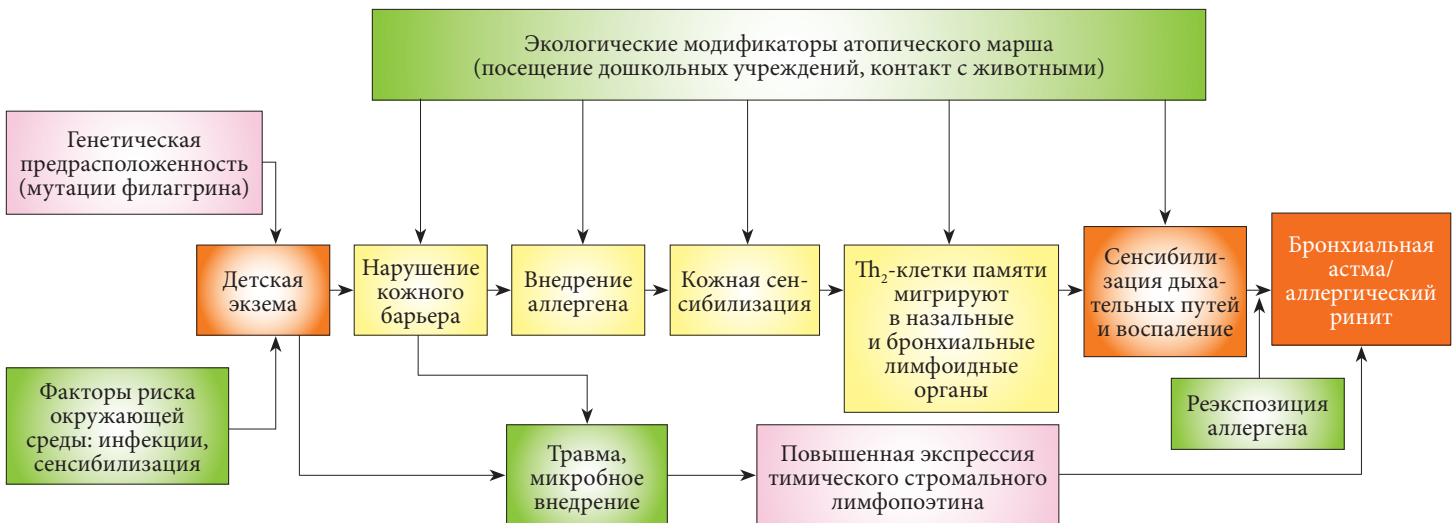


Рис. 2. Вероятный путь, объясняющий атопический марш от развития АтД к аллергическому риниту и/или бронхиальной астме



к тем же аллергенам [16] и служит одним из самых сильных предикторов развития детской астмы и аллергического ринита [17].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что мероприятия, направленные на улучшение барьерной функции кожи и минимизацию проникновения аллергенов, могут стать необходимой мерой профилактики atopического марша.

Роль дисфункции эпидермального барьера в патогенезе atopического дерматита

Нарушение барьерной функции кожи составляет основу многофакторного патогенеза не только АтД, но и, вероятно, других atopических заболеваний. Ксероз, или сухость кожи, – один из основных клинических симптомов АтД и результат дефекта кожного барьера. В частности, в отношении сохранения воды и регулирования кожной проницаемости наиболее важен роговой слой. Он состоит из корнеоцитов и межклеточных пластинчатых образований. В свою очередь последние состоят из липидов – холестерина, керамидов и свободных жирных кислот. Корнеоциты и липиды связаны между собой и представляют две основные целостные цепи эпидермального барьера. Низкое содержание липидов в роговом слое, особенно керамидов, нередко ассоциировано с АтД [18–20]. Именно керамиды выполняют роль основного барьера, препятствующего ТЭПВ. Они составляют до 45–50% массы рогового слоя эпидермиса, являясь важнейшими составляющими билипидного барьера. Керамиды представлены особым типом глицерина – сфингозином, обладающим антимикробной активностью. Уменьшение содержания липидов в роговом слое эпидермиса приводит к снижению эластичности корнеоцитов и увеличению межклеточного пространства. В результате повышается проницаемость кожи для микробных агентов и аллергенов.

Гидратация рогового слоя, также имеющая значение для целостности кожного барьера, обеспечивается натуральным увлажняющим фактором – гигроскопичным веществом, доставляемым в основном из белка филаггрина [21]. Целостность кожного барьера может быть существенно нарушена вследствие изменений в гене, кодирующем синтез филаггрина.

Как уже отмечалось, филаггрин – основной компонент эпидермальных кератогиалиновых гранул, играющий важную роль в программе дифференцировки эпидермиса и поддержании гидратации кожи. У пациентов с мутациями в гене филаггрина наиболее вероятно развитие ксероза. Они более уязвимы при контакте с аллергенами [9, 10, 21].

В результате деятельности сальных желез на поверхности эпидермиса выделяется кожное сало, которое заполняет выводные протоки и устья волосяных фолликулов и, постепенно распределяясь по бороздкам, покрывает всю поверхность кожи слоем толщиной 7–10 мкм. При смешивании кожного сала с секретом потовых желез происходят эмульгация и образование тонкой сплошной водно-жировой эмульсионной пленки, называемой водно-липидной мантией [22]. У пациентов с АтД имеют место снижение функции сальных желез и нарушение образования водно-липидной пленки, участвующей в формировании целостности кожного барьера.

Кроме того, нарушение функции эпидермального барьера обусловлено такими факторами, как снижение синтеза омега-3 и омега-6 жирных кислот, истощение сфингозина, снижение ингибирования сериновых протеаз или усиление протеолитической активности в коже, приводящих к аберрации метаболизма липидов, особенно керамидов [23].

Указанные факторы нарушают нормальную функцию эпидермального барьера, приводя к увеличению ТЭПВ еще до манифестации АтД. Этот процесс часто

приводит к сухости кожи, что зачастую определяет воспаление экзематозной кожи [24].

Таким образом, дисфункция кожного барьера является начальным этапом развития АтД – вызывая обезвоживание кожи и повышенную проницаемость для аллергенов и микробов (таких как золотистый стафилококк), способствует высвобождению цитокинов и других воспалительных медиаторов. Расчесывание усиливает воспаление кожи и еще больше повреждает кожный барьер. Кроме того, pH поверхности кожи нередко повышается у пациентов с АтД. Щелочная среда может нарушать кожную микробиоту и тормозить процессы репарации. Зачастую такая среда способствует колонизации стафилококка [25].

Основные принципы терапии atopического дерматита

Общие принципы терапии АтД заключаются в следующем.

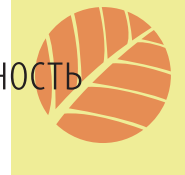
Выбор терапии в каждом случае зависит от вида, тяжести и продолжительности АтД. Единая для всех пациентов с АтД рекомендация – избегать воздействий триггерных факторов. У большинства пациентов используется преимущественно топическое (наружное) лечение. Подобная терапия наиболее эффективна и характеризуется минимальным количеством побочных эффектов. Увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) составляют основу ухода за кожей больных АтД.

Для наружной противовоспалительной терапии АтД применяют две основные группы лекарственных средств:

- ✓ топические глюкокортикостероиды (ГКС);
- ✓ ингибиторы кальциневрина.

В случае присоединения вторичной микробной или грибковой инфекции эффективны комбинированные препараты, содержащие топический ГКС, антибиотик и/или антимикотик.

Системная фармакотерапия АтД предполагает использование ан-



тигистаминных средств, ГКС и иммуносупрессивных препаратов. Эти средства применяются при обострениях и тяжелом АтД, торпидном к топическому лечению. В качестве системного лечения часто назначают антигистаминные препараты.

Эмоленты: виды, механизм действия и эффективность

Эмоленты – вещества, оказывающие смягчающее, успокаивающее и увлажняющее воздействие на кожу. Они способны восстанавливать нарушенные функции эпидермального барьера, тем самым облегчая симптомы АтД. Их основное действие направлено против ксероза и ТЭПВ – основных составляющих патогенеза АтД. Помимо смягчающего и увлажняющего такие средства проявляют окклюзионный эффект.

Большинство средств, например пропиленгликоль, соевые стеролы и стеарат глицерина, смягчают и смазывают кожу. Они действуют в качестве смягчителей/эмолентов.

Средства с более специфичным окклюзивным действием, создающие барьер, уменьшающий ТЭПВ, включают субстанции на основе вазелина, минеральные масла и диметикон (жидкий силикон) [26].

Такие средства, как глицерин, мочевины, лактат аммония, гиалуроновая кислота, оказывают увлажняющий эффект, привлекая молекулы воды и удерживая воду в коже.

Увлажняющие средства представляют первую линию терапии сухой кожи при АтД. Процент гидрофильных субстанций в этих продуктах варьирует. Например, уровень мочевины в увлажняющих средствах для лечения АтД колеблется от 5 до 20% в зависимости от вида и локализации повреждений, а также возраста пациента [27–29].

В одном средстве для лечения АтД эмоленты с окклюзивным и/или увлажняющим эффектом могут содержаться как по отдельности, так и в совокупности. Эти средства представлены различ-

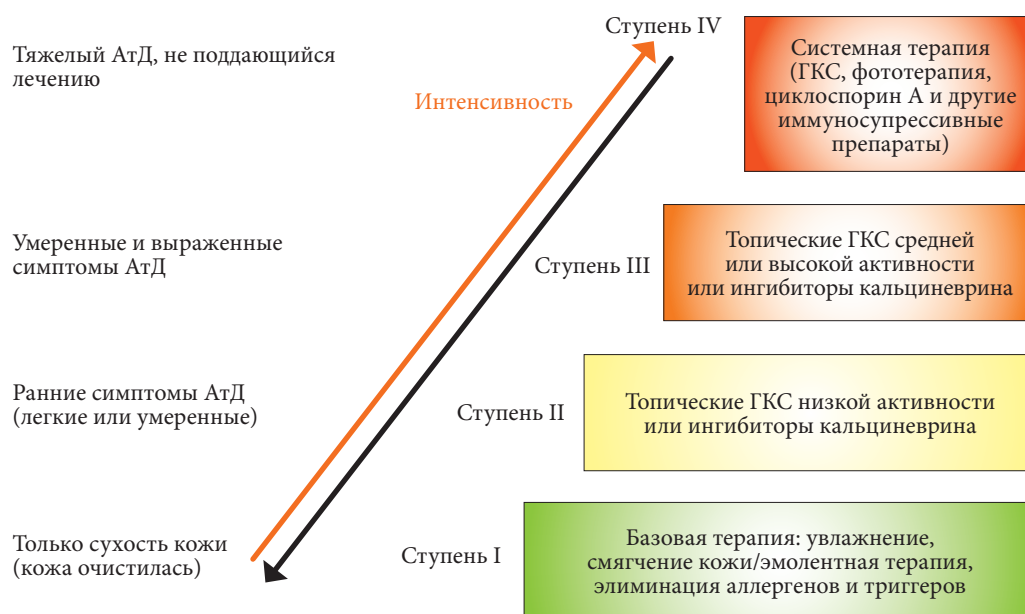


Рис. 3. Ступенчатая терапия АтД

ными формами с разной вязкостью: кремы, лосьоны, масла, мази, гели. Чаще они производятся в виде эмульсий. Традиционные эмульсии состоят из смеси липидов в воде с разным процентным содержанием, связанных эмульгатором. Традиционные эмоленты часто называют «масло-в-воде». Иногда в состав эмолентов вводят загустители, отдушки и консерванты. Важно, чтобы больному АтД нравился применяемый эмолент. Только в этом случае можно рассчитывать на приверженность терапии и ее эффективность.

Эмоленты повышают гидратацию кожи больных АтД, что ощущается субъективно пациентами и объективно при микроскопии [30]. Кроме того, результаты многочисленных клинических исследований продемонстрировали уменьшение на фоне применения эмолентов симптомов АтД, в том числе зуда, эритемы, трещин кожи и лихенизации [30–33].

Таким образом, эмоленты сами по себе способствуют некоторому уменьшению воспаления и тяжести АтД. При использовании эмолентов снижается потребность в наружных противовоспалительных препаратах [33–35]. Стероид-спаринговый эффект ув-

лажняющих/смягчающих средств проявляется в 50%-ной редукции топических ГКС [33, 35].

Эмоленты могут составлять основу первичного лечения легкой формы АтД и должны быть обязательной частью терапии среднетяжелых и тяжелых форм АтД [1, 28, 36]. Они являются важным компонентом поддерживающего лечения и профилактики обострений, формируя базовую терапию АтД (рис. 3) [36]. Во всех международных и национальных рекомендациях применение эмолентов при АтД имеет самую высокую степень рекомендаций А и уровень доказательности I [1, 28, 29, 36].

Эмоленты могут применяться в качестве первичной профилактики у здоровых детей с высоким риском развития АтД. В первом пилотном исследовании эффективности этой профилактической стратегии, проведенном в 2010 г., были получены обнадеживающие результаты [37]. Те же авторы в недавнем рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании с участием 124 новорожденных с высоким риском развития АтД оценили превентивный эффект ежедневного применения эмо-



лентов, начиная с третьей недели жизни ребенка и до достижения им шестимесячного возраста. По сравнению с детьми, у которых не применяли увлажняющие/смягчающие средства, в группе детей, у которых использовались эмоленты, отмечалось 50%-ное (отношение рисков 0,50; 95%-ный доверительный интервал 0,28–0,9; $p=0,017$) снижение риска развития АтД [38].

В аналогичном исследовании участвовало 59 новорожденных с высоким риском развития АтД. К 32-й неделе жизни в группе детей, у которых применяли эмоленты, риск развития АтД был на 32% ниже, чем у новорожденных контрольной группы [39].

В исследовании с участием детей более старшего возраста (от двух до шести лет) с сухой кожей и атопической предрасположенностью показано значительное улучшение состояния кожи, уменьшение ТЭПВ и кожного рН на фоне применения эмолентов [40].

Разработка безопасной и эффективной стратегии профилактики АтД является одной из актуальных проблем. Данные, полученные в ходе указанных исследований, представляют многообещающий потенциал для будущих масштабных исследований эффективности эмолентов в первичной профилактике АтД.

Эмоленты применяются как у детей, так и у взрослых. Их использование может носить персонализированный характер в отношении типа пациента и выраженности кожного процесса. Увлажняющие и смягчающие средства рекомендуются в качестве монотерапии при легкой форме АтД: они наносятся на кожу всего тела по крайней мере дважды в день как при наличии, так и в отсутствие кожных проявлений [29, 41, 42]. Эмоленты рекомендуются применять сразу после ванны или душа с целью улучшения гидратации кожи больного АтД [28]. Применение эмолентов при среднетяжелом и тяжелом АтД зависит от стадии кожного процесса и должно сочетаться

с топическими ГКС или ингибиторами кальциневрина. В ряде случаев при обострении кожного процесса эмоленты наносят на непораженные участки кожи, а противовоспалительные препараты – на пораженные. Увлажняющие/смягчающие средства наносят на поверхность всего тела, включая очаги поражения, с 30-минутным интервалом после использования топических ГКС [43].

В фазе ремиссии АтД эмоленты составляют основу поддерживающей терапии: либо в виде монотерапии, либо (при среднетяжелом или тяжелом АтД) в комбинации с противовоспалительными препаратами, используемыми в режиме проактивной терапии [44, 45]. Эмоленты следует наносить на все кожные покровы, а не только на участки с видимым ксерозом. В связи с этим общее количество эмолента, которое должно быть использовано в неделю, для взрослых пациентов с АтД составляет от 350 до 500 г, для детей – 250 г [46].

В небольшом количестве сравнительных исследований различных эмолентов существенной разницы в эффективности не зафиксировано [47, 48]. Надо отметить, что все эмоленты эффективны и безопасны как у детей, так и у взрослых с АтД. Тяжелых нежелательных эффектов в результате их применения не зарегистрировано. Кроме того, отмечается высокая приверженность пациентов терапии эмолентами.

Таким образом, выбор эмолента зависит от предпочтений врача и пациента, а также особенностей кожного процесса, анамнеза заболевания и ответа на предыдущую терапию.

Эффективность эмолентов серии Эмолиум в лечении атопического дерматита

Идеальным считается эмолент:

- ✓ выполняющий функцию липидного барьера кожи и увлажняющий ее для уменьшения зуда и жжения;
- ✓ оказывающий противовоспалительное действие;

- ✓ защищающий кожу от патогенных микробов;
- ✓ характеризующийся приятным запахом и консистенцией, отсутствием в составе раздражающих консервантов и топических аллергенов;
- ✓ не влияющий на эффективность любого другого топического препарата.

Большинство пациентов предпочитают гели и эмульсии, поскольку содержание в них воды выше, они легче наносятся и не оставляют ощущения жирной кожи. Однако в отношении ксероза эти средства менее эффективны, чем кремы и мази, их не рекомендуется применять в холодное время года. Удобно, когда эмолент выпускается в разных формах и предназначен для нанесения на разные участки (кожа лица, волосяная часть головы, конечности, туловище) в зависимости от выраженности АтД.

Большинству из перечисленных требований отвечает дерматологическая линия косметических увлажняюще-оживляющих средств ухода за кожей Эмолиум. Средства линии Эмолиум, разработанные с участием дерматологов и педиатров, не содержат красителей и ароматических веществ. Эта обширная косметическая линия включает крем и эмульсию для тела для ежедневного базового ухода за кожей, специальные крем и эмульсию для ухода за кожей в периоды обострения кожного процесса, связанного с сухостью кожи. Они содержат больше жиров и увлажнителей и оказывают противозудный эффект. Кремы имеют более насыщенную текстуру и предназначены для нанесения на небольшие участки кожи. Эмульсии удобны для нанесения на распространенные пораженные участки кожи. Косметическая линия Эмолиум включает также щадящие средства гигиены: крем-гель для умывания, применяемый в качестве ежедневного базового средства очищения кожи, и эмульсию для ванн, применяемую в качестве средства очищения кожи в пе-



риоды обострения состояний, связанных с сухостью кожи. К преимуществам кремового геля и шампуня серии Эмолиум относится отсутствие в них агрессивного поверхностно-активного вещества лаурилсульфат натрия. Это поверхностно-активное вещество обладает сильными моющими, очищающими, пенообразующими, жирорастворяющими и смачивающими свойствами. Но процесс очищения происходит преимущественно за счет окисления поверхности, в том числе кожи, оставляя пленку на ней. Эта пленка может раздражать кожу, вызывать зуд, шелушение, покраснение, раздражающую или аллергическую реакцию при длительном применении. Лаурилсульфат натрия разрушает гидролипидную защиту кожи, вступает в реакции с липидами кожи и дегенерирует их. Напротив, присутствие в гигиенических средствах Эмолиум компонентов, соответствующих натуральному увлажняющему фактору и способствующих эффективному увлажнению, – мочевины, гиалуроната натрия обеспечивает бережное очищение сухой кожи. Средства косметической линии Эмолиум:

- ✓ увлажняют и удерживают воду в коже (мочевина, гиалуроновая и молочные кислоты);
- ✓ восстанавливают гидролипидную пленку кожи (натуральные масла макадамии, карите и авокадо);
- ✓ обогащают межклеточными липидами (экстракт огуречника аптечного и кукурузное масло);
- ✓ устраняют зуд и жжение (кукурузное масло и пантенол).

Увлажнение кожи обеспечивает входящая в состав средств линии Эмолиум мочевина. За счет низкой молекулярной массы она быстро проникает в глубокие слои кожи и, удерживая воду, обеспечивает выраженную гидратацию. Удержанию воды в коже способствует и глицерин, также входящий в состав косметических средств линии Эмолиум. Полученное из орехов макадамии жирное масло насыщает глубо-

кие слои кожи фосфолипидами и жирными кислотами – олеиновой (54–65%), пальмитолеиновой (16–23%), пальмитиновой (7–10%), стеариновой (2–5%), линолевой (1–3%), миристиновой (0,4–1,6%), арахиновой (1,5–3%), а также витаминами групп В и РР. Масло карите питает, смягчает и разглаживает кожу, улучшает микроциркуляцию и стимулирует клеточный метаболизм. Масло авокадо содержит олеиновую (36–80%), пальмитиновую (7–32%), линолевую (6–18%), пальмитолеиновую (2–13%), стеариновую (0,5–1,5%), альфа-линоленовую (0–5%) кислоты и обладает выраженным увлажняющим и заживляющим свойствами. Обогащение кожи межклеточными липидами способствует укреплению липидного барьера эпидермиса, ограничивая ТЭПВ, уменьшает раздражение за счет активного вещества Arlasilk Phospholipid GLA (2,5%), полученного из семян огуречника аптечного. Экстракт масла огуречника содержит до 25% гамма-линоленовой кислоты – составного компонента фосфолипидов в мембранах клеток и керамидов межклеточного пространства. Противозудное действие эмульсии Эмолиум обусловлено аллантоином и триглицеридами кукурузного масла (линолевая (40–48%) и олеиновая (42–45%) кислоты), которое отличается высоким содержанием токоферолов (до 0,1%). Пантенол (провитамин В₅) усиливает защитные свойства внутренних слоев кожи.

Щадящие средства гигиены косметической линии Эмолиум содержат жировые добавки, восполняющие дефицит собственных липидов кожи. Использование кремового геля для умывания Эмолиум позволяет бережно очищать кожу, не разрушая и не ошелачивая водно-липидную мантию. Эмульсия для купания Эмолиум, содержащая до 90% липидных веществ, доставляет в глубину эпидермиса межклеточные липиды, создает на поверхности кожи липидную пленку, препятствующую ТЭПВ, и, что

немаловажно, обладает хорошими моющими свойствами.

В серию Эмолиум входят средства ухода трех типов:

- базовые (крем и эмульсия для тела, эмульсия для купания, кремовый гель для мытья) для ухода и защиты чувствительной, сухой и склонной к воспалению кожи детей с первого дня жизни;
- специальные (специальные крем и эмульсия для тела, шампунь и эмульсия для кожи головы) для ухода за сухой кожей, склонной к аллергическим реакциям и сухости;
- триактивные (триактивные крем и эмульсия для купания) для ухода за сухой кожей с признаками острого зуда и АТД.

Большинство средств Эмолиум могут применяться с первого дня жизни. Эффективность эмульсий косметической линии Эмолиум подтверждена результатами отечественных и зарубежных клинических исследований [22, 49].

Клинический случай

Пациентка С. 62 лет поступила в аллергологическое отделение ГКБ № 52 в ноябре 2015 г. с обострением АТД.

Из анамнеза. АТД с локализацией в области кистей рук страдает с детского возраста. Эпизодически принимала топические ГКС, использовала увлажняющие косметические средства. Имели место три эпизода тяжелых обострений: в 1982 г. после родов, в 1995 г. после стресса и в 2005 г. после гриппа. Проходила лечение в дерматологическом стационаре. В октябре 2013 г. снова отмечалось тяжелое обострение: сильный зуд, высыпания на лице и конечностях с распространением по телу. В дерматологическом стационаре получала терапию Реамберином, Актовегином, Сонапаксом, циклоспорином в течение двух недель, ретинолом с положительным эффектом. Отмечалась ремиссия в течение года. Пациентка пользовалась только косметическими средствами (детский крем). После возобновления в сентябре 2015 г.



Рис. 4. Состояние кожи пациентки С. с обострением АтД до лечения

высыпаний с распространением по телу самостоятельно применяла антигистаминные препараты, Атодерм крем, Белосалик лосьон, Элоком – без видимого эффекта. Отмечалось появление выраженной сухости и шелушения кожи, сильного зуда, слабости, раздражительности, снижения массы тела, периодических болей в суставах.

Состояние при поступлении. Кожа шеи, в области декольте, верхней части спины, предплечий, кистей рук, на бедрах, в области подколенных ямок гиперемирована и отечна. Эритематозно-папулезные очаги, обильное шелушение, трещины, корочки, расчесы. Выраженная сухость кожи (рис. 4).

Ультразвуковое исследование органов – без значимых клинических изменений.

Общий анализ крови: гемоглобин – 144 г/л, гематокрит – 42,9%, эритроциты – $4,88 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель – 0,88, лейкоциты – $7,1 \times 10^9/л$, тромбоциты – $322 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 4,0, лимфоциты – 2,1, моноциты – 0,42, эозинофилы – 0,49, базофилы – 0,04, скорость оседания эритроцитов – 12 мм/ч.

Общий анализ мочи – без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: уровни глюкозы – 5,47 ммоль/л, общего белка – 68,7 г/л, общего билирубина – 8,3 ммоль/л, аспаратаминотрансферазы – 29,3 Ед/л, аланинаминотрансферазы – 40,4 Ед/л, С-реактивного белка – 5,35 мг/л.

ЭКГ. Ритм синусовый, нормальное направление электрической оси сердца. Частота сердечных сокращений – 81 уд/мин.

Консультация дерматолога: распространенный АтД, тяжелое течение, стадия обострения.

Диагноз. Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение, фаза обострения.

Назначенная терапия:

- ✓ Реамберин 400,0 внутривенно один раз в день;
- ✓ Эмолиум – крем-гель для душа и триактивный крем наружно после душа;

- ✓ гидрокортизоновая мазь два раза в день на пораженные участки, через 30 минут триактивный крем;

- ✓ цетиризин (Зодак®) 10 мг в качестве противозудного средства.
- Через семь дней лечения наблюдались выраженная положительная динамика кожного процесса, купирование зуда, нормализация сна и общего состояния (рис. 5). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить применение крем-геля для душа Эмолиум и триактивного крема Эмолиум наружно после душа.

Роль антигистаминных препаратов в терапии атопического дерматита

Выраженный кожный зуд доставляет наибольшее беспокойство пациентам с АтД, нарушает сон, существенно снижает качество жизни.

Противозудная терапия при АтД требует многомерного лечения, включающего прежде всего применение эмоленов и топических противовоспалительных препаратов (ГКС и/или ингибиторов кальциневрина).

Системные (пероральные) антигистаминные препараты (АГП) традиционно применяются для уменьшения кожного зуда при АтД [29]. Однако результаты небольшого количества рандомизированных клинических исследований показали слабый противозудный эффект АГП при АтД [50–54]. АГП первого поколения улучшают сон пациентов с АтД в фазе обострения. Но этот эффект является результатом побочного (седативного), а не антигистаминного влияния. Нежелательные побочные эффекты АГП первого поколения обусловлены:

- низкой специфичностью к H_1 -гистаминовым рецепторам (сухость слизистых оболочек, задержка мочи, тахикардия, повышение аппетита и др.);
- короткой продолжительностью действия (требуют двух-, трех- и четырехкратного применения);



Рис. 5. Состояние кожи пациентки С. после семидневного лечения топическими ГКС, эмолентами серии Эмолиум и антигистаминным препаратом цетиризин (Зодак®)

- липофильностью и высоким прохождением через гематоэнцефалический барьер (выраженное седативное действие);
- развитием тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта).

АГП второго поколения практически лишены или оказывают незначительное седативное действие, которое, как правило, не отличается от эффекта плацебо. Кроме того, они не влияют на холинергические и адренергические рецепторы либо это влияние незначительно. АГП второго поколения эффективны в отношении купирования симптомов аллергического ринита и конъюнктивита, которые часто имеют место у больных АТД.

В экспериментальных исследованиях показано, что спектр фармакологической активности АГП второго поколения не

ограничивается связыванием с H_1 -гистаминовыми рецепторами. Препараты также подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1 и Р-селектина) и некоторых цитокинов (интерлейкинов 4, 6, 8, 13, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора).

Сказанное позволяет предположить наличие у современных АГП противовоспалительного эффекта [55].

В ряде исследований показан дозозависимый противозудный эффект цетиризина у пациентов с АТД [56].

В известном исследовании ЕТАС, посвященном оценке профилактической эффективности цетиризина в отношении развития респираторной аллергии у детей

с АТД, продемонстрирован стероид-спаринговый эффект препарата у детей с тяжелым АТД, который был расценен исследователями как противозудная эффективность цетиризина [57].

В исследовании Н. Murota и соавт. [58] сравнили эффективность седативных (первого поколения) и неседативных (второго поколения) АГП в отношении заболеваний, проявляющихся кожным зудом, в том числе зудящих дерматозов. Существенной разницы не зафиксировано. При этом АГП второго поколения значимо уменьшали нарушенную в результате зуда дневную активность и профессиональную продуктивность.

Отечественными исследователями проведено открытое несравнительное исследование эффективности цетиризина (Зодак® 5 мг один раз утром) у 36 детей в возрасте от



двух до шести лет с АтД [59]. В течение четырех недель пациентам разрешалось пользоваться только эмолендами. Топические противовоспалительные препараты, равно как и другие АГП, были исключены. Эффективность терапии оценивали по выраженности зуда в баллах от нуля до десяти, нарушениям сна и интенсивности кожного процесса. Обобщающей оценкой состояния кожи на каждом визите был индекс по шкале SCORAD. Как известно, значения SCORAD могут находиться в диапазоне от нуля (нет проявлений поражения кожи) до 103 баллов (максимально выраженные проявления АтД). У четырех пациентов отмечалось тяжелое течение АтД (индекс SCORAD > 60 баллов, площадь кожного поражения > 20% поверхности тела), у 32 – средней степени тяжести (индекс SCORAD от 30 до 59 баллов, площадь кожных поражений < 20% поверхности тела). На фоне проводимой терапии, предусматривавшей соблюдение гипоаллергенной диеты и применение нестероидных наружных средств, к началу лечения цетиризином индекс зуда и индекс SCORAD составили 5,4 и 44,8 балла соответственно. К концу второй недели лечения цетиризином индекс зуда уменьшился в два раза и достиг 2,7 балла, а индекс

SCORAD снизился почти в два раза – до 23,6 балла. Однако эти различия были статистически недостоверны. Все остальные показатели также имели положительную динамику к концу второй недели лечения.

Исследователи пришли к выводу, что применение цетиризина (Зодак®) при АтД у детей может способствовать развитию ремиссии. Это обуславливает целесообразность включения цетиризина в комплексную терапию обострения АтД.

Наш опыт применения цетиризина у подростков и взрослых больных АтД также свидетельствует о его эффективности в отношении уменьшения зуда, эритемы, кожных элементов, что скорее всего объясняется противовоспалительным эффектом препарата.

В исследованиях *in vivo* показано, что цетиризин тормозит миграцию эозинофилов [60] и может оказывать регулирующее воздействие на экспрессию молекул адгезии [61, 62].

Таким образом, АГП второго поколения, в частности цетиризин, способны оказывать дополнительное противовоспалительное действие при обострении АтД и назначаются в комплексной те-

рапии обострения, особенно у пациентов, страдающих не только АтД, но и респираторными проявлениями аллергического заболевания.

Заключение

Основным лечением АтД является наружная терапия, включающая противовоспалительные средства (топические ГКС и ингибиторы кальциневрина) и эмоленды. Увлажняющие и смягчающие средства (эмоленды) составляют основу ухода за кожей больных АтД и применяются во всех возрастных периодах независимо от формы, стадии болезни и тяжести процесса.

Современные комплексные средства линии Эмолиум обладают способностью эффективно и длительно увлажнять кожу, восстанавливать липидный барьер, уменьшать зуд и раздражение кожи у детей и взрослых, страдающих АтД.

Антигистаминные препараты второго поколения характеризуются дополнительным противовоспалительным эффектом при обострении АтД и назначаются в комплексной терапии обострения, особенно у пациентов с АтД и респираторными проявлениями аллергического заболевания. 🌸

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. РААКИ. М., 2013.
2. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. № 1. P. 209–213.
3. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy.* 2014. Vol. 69. № 1. P. 3–16.
4. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории – к практике. М.: Союз педиатров России, 2011.
5. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9537. P. 733–743.
6. Anthracopoulos M.B., Fouzas S., Pandiora A. et al. Prevalence trends of rhinoconjunctivitis, eczema, and atopic asthma in Greek schoolchildren: four surveys during 1991–2008 // *Allergy Asthma Proc.* 2011. Vol. 32. № 6. P. 56–62.
7. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011. Vol. 3. № 2. P. 67–73.
8. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C. et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited // *Allergy.* 2014. Vol. 69. № 1. P. 17–27.
9. Müller S., Marenholz I., Lee Y.A. et al. Association of Filaggrin loss-of-function-mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009. Vol. 20. № 4. P. 358–361.
10. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 14. P. 1315–1327.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЗУДЯЩИМ АЛЛЕРГОДЕРМАТИТАМ



Изнутри: лечение

подавление
эффектов гистамина
(в том числе зуда)



Рег. №: ЛС-000483

КАПЛИ «ЗОДАК»*

Лекарственный препарат от аллергии последнего поколения, начинает действовать уже через 20 минут!¹

1. У 50% пациентов (через час – у 95% пациентов), согласно инструкции по медицинскому применению препарата «Зодак» (капли).
2. Шампунь и Эмульсия для сухой кожи головы разрешены к применению с трех месяцев жизни, Триакивная эмульсия для купания – с первого месяца.

**«Эмолиум» не является лекарственным средством, данные приводятся по описанию на упаковке.

Снаружи: уход за кожей

ценные масла
улучшают барьерные
функции эпидермиса



«ЭМОЛИУМ»**

Увлажняющая косметика против сухости кожи с первых дней жизни²

SANOFI EMC 16 04 0437

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22, тел: +7 (495) 721-14-00

SANOFI

* ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ЭТО НАПОМИНАЮЩАЯ РЕКЛАМА



11. Burgess J.A., Lowe A.J., Matheson M.C. et al. Does eczema lead to asthma? // *J. Asthma*. 2009. Vol. 46. № 5. P. 429–436.
12. Hogan M.B., Peele K., Wilson N.W. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march // *J. Allergy (Cairo)*. 2012.
13. Filipiak-Pittroff B., Schnopp C., Berdel D. et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 6. P. 1235–1241.
14. Marenholz I., Kerscher T., Bauerfeind A. et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 4. P. 911–916.
15. Spergel J.M., Mizoguchi E., Brewer J.P. et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. № 8. P. 1614–1622.
16. Dohi M., Okudaira H., Sugiyama H. et al. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1990. Vol. 92. № 2. P. 138–142.
17. Lodge C.J., Lowe A.J., Gurrin L.C. et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 4. P. 782–788.
18. Di Nardo A., Wertz P., Giannetti A., Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol.* 1998. Vol. 78. № 1. P. 27–30.
19. Yamamoto A., Serizawa S., Ito M., Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.* 1991. Vol. 283. № 4. P. 219–223.
20. Jungersted J.M., Scheer H., Mempel M. et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema // *Allergy*. 2010. Vol. 65. № 7. P. 911–918.
21. O'Regan G.M., Irvine A.D. The role of filaggrin in the atopic diathesis // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. Vol. 40. № 7. P. 965–972.
22. Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Механизмы нарушений барьерной функции кожи и методы их коррекции косметическими средствами линии «Эмолиум» // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 2. С. 89–95.
23. Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. № 6. P. 1337–1343.
24. Raone B., Ravaioli G.M., Dika E. et al. The use of emollients for atopic eczema // *Austin J. Allergy*. 2015. Vol. 2. № 1.
25. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 9. № 4. P. 244–253.
26. Rawlings A.V., Canestrari D.A., Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance // *Dermatol. Ther.* 2004. Vol. 17. Suppl. 1. P. 49–56.
27. Catherine Mack Correa M., Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy // *Dermatol. Res. Pract.* 2012.
28. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71. № 1. P. 116–132.
29. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26. № 8. P. 1045–1060.
30. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M. et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation // *Skin Pharmacol. Physiol.* 2008. Vol. 21. № 1. P. 39–45.
31. Korting H.C., Schöllmann C., Cholcha W. et al. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 10. P. 1176–1182.
32. Verallo-Rowell V.M., Dillague K.M., Syah-Tjundawan B.S. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis // *Dermatitis*. 2008. Vol. 19. № 6. P. 308–315.
33. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F., Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study // *Dermatology*. 2007. Vol. 214. № 1. P. 61–67.
34. Tan W.P., Suresh S., Tey H.L. et al. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis // *Clin. Exp. Dermatol.* 2010. Vol. 35. № 4. P. e109–112.
35. Msika P., De Belilovsky C., Piccardi N. et al. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement // *Pediatr. Dermatol.* 2008. Vol. 25. № 6. P. 606–612.
36. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 8. P. 969–987.
37. Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 63. № 4. P. 587–593.
38. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134. № 4. P. 818–823.
39. Horimukai K., Morita K., Narita M. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134. № 4. P. 824–830.
40. Schario M., Lünemann L., Stroux A. et al. Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial // *Skin Pharmacol. Physiol.* 2014. Vol. 27. № 4. P. 208.



41. Boralevi F., Saint Aroman M., Delarue A. et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014. Vol. 28. № 11. P. 1456–1462.
42. Boralevi F. What additional measures should be recommended in atopic dermatitis in children? // Ann. Dermatol. Venereol. 2005. Vol. 132. Spec. 1. P. 1S79–85.
43. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2013.
44. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study // BMJ. 2003. Vol. 326. № 7403. P. 1367.
45. Hon K.L., Ching G.K., Leung T.F. et al. Estimating emollient usage in patients with eczema // Clin. Exp. Dermatol. 2010. Vol. 35. № 1. P. 22–26.
46. Kownacki S. The importance of emollients in treating the increasing incidence of atopic eczema // Nurs. Times. 2009. Vol. 105. № 28. P. 18–22.
47. Draelos Z.D. An evaluation of prescription device moisturizers // J. Cosmet. Dermatol. 2009. Vol. 8. № 1. P. 40–43.
48. Miller D.W., Koch S.B., Yentzer B.A. et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial // J. Drugs Dermatol. 2011. Vol. 10. № 5. P. 531–537.
49. Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н., Короткий В.Н. Рациональная наружная терапия атопического дерматита у детей с применением современных эмоленгов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. Т. 90. № 6. С. 95–100.
50. Henz B.M., Metzner P., O'Keefe E., Zuberbier T. Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses // Allergy. 1998. Vol. 53. № 2. P. 180–183.
51. Langeland T., Fagertun H.E., Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study // Allergy. 1994. Vol. 49. № 1. P. 22–26.
52. La Rosa M., Ranno C., Musarra I. et al. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children // Ann. Allergy. 1994. Vol. 73. № 2. P. 117–122.
53. Wahlgren C.F., Hägermark O., Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. 1990. Vol. 122. № 4. P. 545–551.
54. Munday J., Bloomfield R., Goldman M. et al. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component // Dermatology. 2002. Vol. 205. № 1. P. 40–45.
55. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 9. P. 1305–1324.
56. Hannuksela M., Kalimo K., Lammintausta K. et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults // Ann. Allergy. 1993. Vol. 70. № 2. P. 127–133.
57. Diepgen T.L., Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // Pediatr. Allergy Immunol. 2002. Vol. 13. № 4. P. 278–286.
58. Murota H., Kitaba S., Tani M. et al. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases // Allergy. 2010. Vol. 65. № 7. P. 929–930.
59. Макарова И.В., Аракелян Р.Н., Бальцеревич Н.Б. и др. Опыт применения сиропа цетиризина в лечении атопического дерматита у детей // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 2. С. 81–83.
60. Fadel R., David B., Herpin-Richard N. et al. In vivo effects of cetirizine on cutaneous reactivity and eosinophil migration induced by platelet-activating factor (PAF-acether) in man // J. Allergy Clin. Immunol. 1990. Vol. 86. № 3. Pt. 1. P. 314–320.
61. Fasce L., Ciprandi G., Pronzato C. et al. Cetirizine reduces ICAM-1 on epithelial cells during nasal minimal persistent inflammation in asymptomatic children with mite-allergic asthma // Int. Arch. Allergy Immunol. 1996. Vol. 109. № 3. P. 272–276.
62. Ciprandi G., Buscaglia S., Pesce G. et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late-phase reactions after allergen-specific challenge // J. Allergy Clin. Immunol. 1995. Vol. 95. № 2. P. 612–621.

Current Therapy of Atopic Dermatitis: a Role of Emollients and Antihistamines

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144031@gmail.com

Usually, patients suffering from atopic dermatitis are administered with topical (external) treatment. Such therapy displays the highest efficacy and characterized by minimal side effects. Moisturizers and emollients underlie the basis of skin care in such patients.

Key words: atopic dermatitis, bronchial asthma, transepidermal water loss, antihistamines, emollients



¹ Московская
городская
клиническая
больница № 52

² Российская
медицинская
академия
последипломного
образования

Опыт применения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице

М.Ю. Воронова¹, Д.С. Фомина², Н.М. Ненашева²

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

В статье рассмотрены патогенез, этиология, клинические симптомы хронической крапивницы и подходы к ее лечению. На примерах из клинической практики показаны эффективность и хороший профиль безопасности омализумаба в терапии рефрактерной хронической идиопатической крапивницы.

Ключевые слова: хроническая крапивница, спонтанная крапивница, идиопатическая крапивница, уртикарные высыпания, омализумаб

Введение

Терапия хронической крапивницы (ХК) по-прежнему остается значительной медико-социальной проблемой, поскольку заболевание проявляется чаще у людей трудоспособного возраста и характеризуется выраженным снижением качества жизни [1, 2]. Пациенты страдают от изнуряющего зуда и кожных уртикарных высыпаний, что не может не отражаться на их психологическом статусе [1]. В тяжелых случаях симптомы сопровождаются отеком компонентом. Кожные высыпания возникают не реже трех раз в неделю и исчезают бесследно в течение 24 часов, что затрудняет прогноз ремиссий и выздоровления. Широкая распространенность (0,1–1% в попу-

ляции) и сложный контингент пациентов требуют дальнейшего усовершенствования схем лечения и гибкого индивидуального подхода в рамках развития персонализированной терапии. Это нашло отражение в российских и международных рекомендациях по лечению ХК [3].

ХК может быть спонтанной (ХСК) и идиопатической (индуцированной) (ХИК).

ХСК характеризуется спонтанным появлением волдырей, ангиоотеков или и тех и других в течение шести недель и более вследствие известных или неизвестных причин [1].

К ХИК относятся:

✓ симптоматический дермографизм (искусственная, дермографическая крапивница);

- ✓ холодовая крапивница (холодовая контактная);
- ✓ замедленная крапивница от давления (крапивница от давления);
- ✓ тепловая крапивница (тепловая контактная крапивница);
- ✓ солнечная крапивница;
- ✓ вибрационный ангиоотек;
- ✓ холинергическая крапивница;
- ✓ контактная крапивница;
- ✓ аквагенная крапивница.

В соответствии с терапевтическим алгоритмом ХК, закрепленным в согласительных документах, первый этап предполагает применение антигистаминных препаратов (АГП) второго поколения с двухнедельным курсом в стандартной дозировке. В ряде случаев рекомендуется повышение дозы в четыре раза, что не всегда эффективно, но отягощает больного в финансовом отношении. В дальнейшем при отсутствии эффекта предлагается выбор медикаментов третьей линии: омализумаб, антагонист лейкотриеновых рецепторов, циклоспорин А. Следует отметить, что омализумаб – единственный из этой группы препарат, официально зарегистрированный для лечения ХСК



[4]. Назначение препарата не по официальным показаниям имеет ряд ограничений ввиду недостаточной доказательной базы эффективности и потенциального риска развития серьезных нежелательных явлений. При лечении ХИК очень важно избегать воздействия триггерных факторов. Отдельно рассматривается терапия обострений, в большинстве случаев предусматривающая назначение короткого курса системных глюкокортикостероидов (сГКС) – три – семь дней.

Для объективного анализа тяжести и бремени заболевания разработан ряд валидизированных опросников и тестов, рекомендованных ведущими экспертами в качестве простых вспомогательных инструментов на этапе назначения терапии и мониторингования ответа на нее [5, 6].

С 2014 г. в официальную инструкцию по применению омализумаба (Ксолар, компания-производитель Novartis) на территории РФ включили показание: терапия хронической идиопатической крапивницы. Препарат, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, более десяти лет используется в отечественной клинической практике при персистирующей atopической бронхиальной астме (БА). Однако критерии подбора доз и режима лечения омализумабом ХСК не совпадают с таковыми при БА. Показатели уровня общего IgE и масса тела не учитываются при назначении препарата, а также не являются критериями эффективности. Ключевым ориентиром остаются клинические показатели.

Рекомендованный режим дозирования был разработан на основании результатов многочисленных клинических исследований фазы III, проводимых с ранжированием доз и анализом спектра безопасности. Доза омализумаба при ХСК составляет 300 мг один раз в четыре недели. Вопрос о продолжении

лечения свыше установленного срока решается индивидуально перед каждой последующей инъекцией. Определенные особенности в зависимости от нозологии прослеживаются и при описании нежелательных явлений, связанных с введением препарата, в том числе анафилаксии как наиболее опасной. В среднем частота встречаемости проявлений анафилаксии у пациентов с БА составляла 0,14% из всех получавших омализумаб. Однако среди пациентов, принимавших омализумаб по поводу ХСК, случаев анафилаксии не зарегистрировано [7, 8]. Вид и общее число нежелательных явлений среди пациентов с ХСК, получавших омализумаб, не отличались от таковых в группе плацебо, что свидетельствовало о хорошем профиле безопасности препарата [7, 8]. Однако поскольку омализумаб является препаратом биологической терапии, пациенты должны находиться под наблюдением специалиста в течение 30 минут после введения препарата.

Механизмы патогенеза, объясняющие эффективность омализумаба при БА и ХИК/ХСК, не совпадают. В настоящий момент точный механизм эффективности препарата при ХИК/ХСК не установлен. Существуют различные гипотезы эффективности исходя из вероятных механизмов развития воспаления в коже при ХИК/ХСК и точек приложения действия препарата.

Омализумаб изолирует моноклональные IgE, циркулирующие в крови, и тем самым уменьшает вероятность их взаимодействия с тучными клетками.

У пациентов с IgG-аутоантителами к IgE или FcεRI за счет связывания омализумабом IgE уменьшается плотность рецепторов на поверхности тучных клеток и базофилов, что приводит к истощению рецепторного поля и, как следствие, снижает вероятность их активации.

При ХК могут выявляться аутореактивные IgG- и IgE-антитела против FcεRI или их сочетание, аутореактивные IgE-антитела

против аутоаллергенов, которые скорее всего формируют механизм воспалительной реакции при ХК [9, 10].

Таким образом, аутореактивные IgE-антитела играют важную роль в развитии ХК. Кроме того, выявление антител к двух- и одноцепочечной ДНК и антител к тиреопероксидазе у таких пациентов подтверждает аутоиммунную и аутореактивную теорию развития крапивницы. Омализумаб, связывая свободно циркулирующий IgE, будет изолировать его от эндогенных аутоантигенов, таких как антитела к тиреопероксидазе и антитела к ДНК [11].

Перечисленные теории патогенетически обосновывают терапию омализумабом при ХИК. В дополнение к этим эффектам связывание омализумаба с IgE на поверхности В-лимфоцитов и клеток памяти уменьшает непрерывное образование IgE-продуцирующих клеток и, следовательно, тормозит синтез IgE [12].

Применение омализумаба в реальных клинических условиях

С позиции обмена опытом и разработки новых алгоритмов в рамках персонализированной медицины интерес представляют не только мультицентровые клинические исследования, но и опыт применения в реальных клинических условиях – детальный анализ лечения каждого пациента.

На базе нашего отделения с момента регистрации показаний для ХИК/ХСК омализумаб был назначен тринадцати пациентам. В группу вошли десять женщин и трое мужчин в возрасте от 21 года до 60 лет. Стаж ХИК/ХСК варьировал от трех месяцев до семи лет. Наиболее широко обсуждался вопрос целесообразности терапии пациентов с трехмесячного продолжительностью заболевания из-за высокой вероятности самопроизвольной ремиссии ХК в течение года у 10–30% больных [13]. Все пациенты имели тяже-



Таблица. Оценка активности крапивницы (UAS7)

Балл	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (< 20 волдырей/24 ч)	Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойство)
2	Средняя (присутствует, но не беспокоит)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Интенсивная (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)	Интенсивная (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий и нарушающий дневную активность и сон)

лую или среднюю степень ХИК/ХСК и потерпели неудачу на первой и второй ступенях терапии. Перед началом терапии омализумабом использовались высокие дозы АГП (четырёхкратное увеличение дозы) в сочетании с H_2 -гистаминоблокаторами (пять пациентов) и антилейкотриеновыми препаратами (четыре пациента). Все больные ранее получали курсы сГКС, в том числе депо-препараты (Дипроспан, Кеналог).

Кандидатов для терапии омализумабом оценивали с учетом валидизированных опросников, таких как календарь крапивницы, оценка качества жизни пациента с дерматологическим заболеванием, шкала тяжести течения крапивницы UAS7 (Urticaria Activity Score 7 – Индекс активности крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы). UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 часа за семь последовательных дней (см. таблицу) [1].

На фоне терапии омализумабом улучшение симптомов отмечалось у всех пациентов указанной группы. У четверых (один мужчина и три женщины) удалось достичь полной ремиссии заболевания за четырехмесячный курс терапии. Это подтверждает предположение, что минимальный цикл, необходимый для истощения рецепторного поля к IgE на фоне анти-IgE-терапии, составляет четыре месяца. Остальные

пациенты отметили уменьшение интенсивности симптомов, улучшение качества жизни, а также увеличение эффекта от применения АГП.

Клинический случай 1

Пациент К., 21 год. Обратился в отделение аллергологии ГKB № 52 г. Москвы в ноябре 2014 г. в связи с обострением хронической крапивницы.

Из анамнеза: уртикарные высыпания и ангиоотеки с четырех лет. Пациент наблюдался с диагнозом «крапивница и отек Квинке». С 16 лет имела место спонтанная ремиссия. Больной обращался за медицинской помощью. Было проведено аллергологическое обследование, причин крапивницы не установлено. Обострение началось с сентября 2014 г., когда появился отек в области верхней губы. При самостоятельном назначении цетиризина отек был купирован в течение суток. Спустя две недели отек повторился, пациент снова начал принимать цетиризин. С того момента больной стал отмечать рецидивирование ангиоотечек и появление уртикарных высыпаний на теле, преимущественно в вечернее время. Тем не менее их удавалось купировать менее чем за сутки. Связи с внешними триггерными факторами пациент не отмечал. На фоне терапии АГП имел место умеренный эффект. Высыпания беспокоили ежедневно в количестве 30–50 элементов на теле, отеки с частотой до двух-трех раз в неделю, преимущественной локализацией в области лица и кистей рук. В октябре пациент обратился

за медицинской помощью. Были назначены сГКС. Однако даже на фоне приема преднизолона (две таблетки (10 мг) в сутки в течение недели) сохранялись высыпания в умеренном количестве (20–30 элементов на теле за сутки). При использовании дезлоратадина в дозе 20 мг/сут интенсивность зуда уменьшилась, но высыпания на теле сохранялись (не менее 20 элементов), отеки отмечались один-два раза в неделю, чаще в области губ и кистей рук. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы – без патологии. Антител к *Helicobacter pylori*, аскаридам и лямблиям не выявлено. Не обнаружено антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Уровень гормонов щитовидной железы в рамках допустимых значений. Тест с аутологичной сывороткой положительный.

В аллергологическом отделении пациенту установлен диагноз «хроническая идиопатическая крапивница средней степени тяжести. Рецидивирующие ангиоотеки». После подписания информированного согласия по решению врачебной комиссии пациенту была начата терапия высокими дозами АГП (фексофенадин 180 мг по четыре таблетки в сутки) в сочетании с H_2 -гистаминоблокаторами и антилейкотриеновыми препаратами (ранитидин 150 мг и монтелукаст 10 мг). Однако на фоне данной терапии сохранялся зуд кожи – 4–5 баллов, отеки в области лица (два эпизода отека век и щеки за пять дней). Высыпания носили ежедневный характер. Предпринята попытка замены АГП, однако эффекта от терапии не последовало. В связи с выраженным усилением высыпаний на фоне данной терапии пациент в течение трех дней применял Метипред по три таблетки (12 мг) в сутки с умеренным положительным эффектом.

Пациенту была предложена терапия омализумабом. После подписания информированного согласия начато лечение. Начальная доза омализумаба составила 300 мг подкожно в область плеча. Пациент



находился под наблюдением медицинского персонала в течение двух часов. Нежелательных реакций, равно как появления местных реакций, и изменений состояния не наблюдалось. Но через четыре часа после введения препарата пациент пожаловался на резкое увеличение числа высыпаний, появление отека в области лица, кистей рук, выраженного зуда. При осмотре зафиксированы обильные уртикарные сливные высыпания, отек в области век, губ, кистей рук. Витальные показатели без особенностей. Отек и высыпания купированы в течение суток за счет применения сГКС и АГП. При дальнейшем наблюдении рецидивов высыпаний и ангиоотечек не наблюдалось и пациент был выписан с рекомендациями продолжить прием АГП (лоратадин в суточной дозе 40 мг). Спустя две недели он самостоятельно уменьшил дозу до 20 мг и через две недели отменил лечение. При контрольном осмотре через четыре недели после первой инъекции омализумаба – кожные покровы чистые, уртикарные высыпания и ангиоотеки не беспокоят. Принято решение о дальнейшем наблюдении и продолжении терапии омализумабом при появлении уртикарных высыпаний. Однако до настоящего времени (более года) у пациента сохраняется ремиссия заболевания. Остается неясной причина резкого усиления высыпаний спустя четыре часа после инъекции. Видимо, это следует трактовать как спонтанное обострение заболевания. Маловероятно, чтобы подобная реакция укладывалась в рамки анафилаксии.

Клинический случай 2

Пациент А., 58 лет. Обратился в аллергологическое отделение ГКБ № 52 г. Москвы с жалобами на зудящие высыпания на теле. На момент обращения болен три месяца. Первые высыпания на теле появились после нарушения диеты (употребление неспецифических гистаминолибераторов). С того момента высыпания приняли ежедневный характер,

усиливались после приема пищи, сопровождаясь интенсивным зудом (7 баллов). Пациент обратился за медицинской помощью к аллергологу: назначены терапия фексофенадином 180 мг с последующим положительным эффектом и гипоаллергенная диета, на фоне которой состояние стабилизировалось. Согласно дневнику самонаблюдения, высыпания отсутствовали две недели, но на фоне нарушения диеты возобновились. Последующий прием фексофенадина эффекта не дал. Проведены фиброгастроуденоскопия и исследование уровня антител к *H. pylori*. Установлен диагноз обострения *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита. Начата эрадикационная терапия (кларитромицин, амоксициллин, омепразол) с выраженным обострением крапивницы, потребовавшим введения сГКС трехдневным курсом. После проведения эрадикации уртикарные высыпания сохранялись, носили ежедневный характер и сопровождалась интенсивным зудом. Пациенту назначили терапию фексофенадином 180 мг (четыре таблетки) и монтелукастом 10 мг/сут. Отмечался положительный эффект в виде уменьшения интенсивности зуда до 3 баллов и количества высыпаний до 20 элементов на теле за сутки.

Согласно анализу дневника самонаблюдения, терапевтический эффект от применяемой схемы сохранялся три недели. Отмечалось постепенное нарастание количества высыпаний, эффект от строгой гипоаллергенной диеты отсутствовал. Спустя месяц от начала лечения количество высыпаний достигло не менее 50 элементов за сутки, зуд усилился до 3 баллов за сутки, а общий индекс активности крапивницы за неделю (UAS7) составил 40 баллов. Коллективно принято решение о назначении омализумаба в дозе 300 мг подкожно. В течение двух часов наблюдения за пациентом после введения препарата отмечались снижение интенсивности окрашивания высыпаний и ку-

пирование зуда. Трое суток у пациента сохранялись высыпания в количестве от 20 до 50 элементов на теле в сутки. Затем количество элементов уменьшилось до 20. Пациент продолжал прием фексофенадина в четырехкратной дозе и монтелукаста. Через 21 день повторно введено 300 мг омализумаба. С этого времени пациент на фоне приема фексофенадина отмечал отсутствие высыпаний. Прием монтелукаста отменили. Терапия омализумабом в дозе 150 мг один раз в 21 день продолжалась четыре месяца. На фоне лечения постепенно снижали дозу фексофенадина до 180 мг/сут. При этом попытка полностью отменить антигистаминный препарат приводила к возобновлению высыпаний. Суммарно пациент получал лечение омализумабом в течение шести месяцев. Период наблюдения с момента последней инъекции составил также шесть месяцев. В настоящее время отмечается восстановление чувствительности к антигистаминным препаратам. У пациента сохраняется ремиссия ХСК на фоне приема фексофенадина в терапевтических дозах. При этом существенно расширена диета.

Заключение

Наш опыт применения омализумаба в качестве препарата выбора третьей линии терапии рефрактерной ХИК у небольшой группы

Препарат Ксолар: показания к применению:

- ✓ лечение персистирующей atopической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются на фоне применения глюкокортикостероидов, у пациентов в возрасте шести лет и старше;
- ✓ лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше



пациентов (13 человек) показал эффективность и хороший профиль безопасности. Согласно результатам, две дозы 150 и 300 мг могут быть эффективны.

Подбор схемы и продолжительности терапии, частота инъекций омализумаба различны. Однако большинство исследователей рекомендуют начинать терапию с 300 мг один раз в четыре недели. Последующие дозы и интервалы зависят от достигнутого эффекта и переносимости лечения. По достижении выраженного, но неполного эффекта возможно со-

кращение дозы до 150 мг каждый 21-й день.

К сожалению, несмотря на доступность международных и российских документов по ХК, процент ошибок на этапе диагностики и лечения остается высоким. Сегодня терапия ХИК/ХСК определена более четко и регламентирована федеральными клиническими рекомендациями. Целесообразно придерживаться схемы использования лекарственных средств, прописанной в данном согласительном документе. Это поможет

оптимизировать сроки лечения пациентов с ХИК/ХСК, а также избежать проблем с использованием средств по незарегистрированным показаниям.

Будущие исследования должны быть направлены на изучение механизмов продолжительности действия омализумаба, оптимальных схем дозирования и создание индивидуальных графиков лечения, необходимого для длительной ремиссии. На сегодняшний день максимальная продолжительность наблюдений составляет 24 месяца [14].

Литература

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. *et al.* Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 7. P. e1–29.
2. Дробик О.С., Воронова М.Ю., Горячкина Л.А. Международные рекомендации по лечению хронической крапивницы – 2012. Что нового? // *Фарматека*. 2013. № 15 (268). С. 49–53.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. РААКИ, 2015.
4. Ксолар: инструкция по применению.
5. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P. *et al.* How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? // *Allergy*. 2008. Vol. 63. № 6. P. 777–780.
6. Baiardini I, Pasquali M, Braido F. *et al.* A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL) // *Allergy*. 2005. Vol. 60. № 8. P. 1073–1078.
7. Maurer M, Rosen K, Hsieh H.J. *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticarial // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 10. P. 924–935.
8. Kaplan A, Ledford D, Ashby M. *et al.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132. № 1. P. 101–109.
9. Gaig P, Olona M, Muoz Lejarazu D. *et al.* Epidemiology of urticaria in Spain // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2004. Vol. 14. № 3. P. 214–220.
10. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course // *J. Dermatol.* 2007. Vol. 34. № 5. P. 294–301.
11. Maurer M, Altrichter S, Bieber T. *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 1. P. 202–209.
12. Chang T.W., Chen C., Lin C.J. *et al.* The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticarial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135. № 2. P. 337–342.
13. Kozel M.M., Mekkes J.R., Bossuyt P.M., Bos J.D. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 45. № 3. P. 387–391.
14. Song C.H., Stern S., Giruparajah M. *et al.* Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticarial // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013. Vol. 110. № 2. P. 113–117.

An Experience of Using Omalizumab During Chronic Spontaneous Urticaria

M.Yu. Voronova¹, D.S. Fomina², N.M. Nenasheva²

¹ Moscow Municipal Clinical Hospital № 52

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education

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

Pathogenesis, etiology, clinical symptoms of chronic urticaria and approaches to its treatment are discussed. Efficacy and good safety profile for omalizumab in therapy of refractory chronic idiopathic urticaria are exemplified by clinical cases.

Key words: chronic urticaria, spontaneous urticaria, idiopathic urticaria, urticarial rash, omalizumab

Апрель 2014
Зарегистрирован
в показании ХИК в России

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТОВ^{1,2}

71% снижение тяжести зуда

74% уменьшение числа волдырей

78% улучшение показателя качества жизни³



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Ксолар
омализумаб

Новые возможности лечения ХИК

**ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР / XOLAIR®**

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** Атопическая бронхиальная астма. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предостережения.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие

серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто - у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, зрительная боль, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: апноэ, аллергия, отечность суставов.

1. С хронической спонтанной/идиопатической крапивницей.
2. Maurer et al. N Engl J Med. 2013;368:924-35.
3. DLQI (Dermatological Life Quality Index) – Дерматологический индекс качества жизни.

000 «Новартис Фарма»
125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.
Тел. +7 495 967 12 70, факс. +7 495 967 12 68
www.novartis.ru

540609/XOL/A4/04.16/ 5500

Реклама

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



¹ Российская
медицинская
академия
последипломного
образования

² Московская
городская
клиническая
больница № 52

Молекулярная диагностика – новый диагностический инструмент при назначении АСИТ

Д.С. Фомина¹, Е.Н. Бобрикова²

Адрес для переписки: Дарья Сергеевна Фомина, daria_fomina@mail.ru

Молекулярная диагностика открывает возможности дифференцированного определения истинной и перекрестной реактивности, что имеет огромное клиническое значение не только для диагностики подлинного спектра сенсибилизации и обоснованного выбора патогенетической терапии, но и для прогноза рисков, связанных с проведением терапии аллергенами, а именно системных реакций и проявлений анафилаксии.

Ключевые слова: *аллергенспецифическая иммунотерапия, молекулярная диагностика, сенсибилизация, специфические IgE, сублингвальные рекомбинантные аллергены*

Введение

Сегодня можно с уверенностью сказать, что диагностический арсенал врача-аллерголога пополнился концептуально новым методом – молекулярной диагностикой (МД). В ее основе лежит рутинный способ определения уровня специфических IgE-антител. Но не к цельным аллергенам (экстрактам), а к их множественным белковым составляющим. Компоненты аллергенов могут быть классифицированы как семейства белков исходя из их функций и структуры. История развития МД в аллергологии насчитывает не одно десятилетие, и только последние годы этот метод с доказанной обоснованностью и информативностью занял прочное место в аллергологическом обследовании.

Основным алгоритмам практического применения МД посвящен ряд литературных обзоров. На практическую значимость метода указал более 16 лет назад профессор R. Valenta в своей первой основополагающей публикации [1]. В настоящее время в распоряжении специалистов имеется международный согласительный документ по молекулярной диагностике WAO/ARIA/GALEN, в котором дано определение метода и изложены основные аспекты его возможного использования. Русский перевод документа опубликован в приложении к «Российскому аллергологическому журналу» и является методическим пособием по МД для клиницистов [2]. Без сомнения, проведение МД позволит оптимизировать назначение

аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Как показал анализ мнения лечащих врачей, дополнительные обследования 450 полисенсибилизированных пациентов в рамках эпитопной диагностики позволили в 20% случаев разрешить спорные клинические ситуации [3]. Та же аналогия отмечалась в исследовании, проведенном J. Sastre и соавт., с участием 141 пациента. Примерно 60% больных продемонстрировали совпадение между стандартной и молекулярной диагностикой, что способствовало рациональной коррекции выбора АСИТ у большого числа пациентов [4].

Есть ряд указаний на целесообразность подобной диагностики на этапе анализа нежелательных явлений и уточнения характеристик триггера, вызвавшего определенную реакцию. Так, местные и системные реакции чаще наблюдаются у пациентов с сочетанной сенсибилизацией к Phl p1 + Phl p5 [5].

P. Schmid-Grendelmeier при анализе 737 пациентов с атопией, получавших АСИТ, установил, что наилучшего клинического результата достигли пациенты с истинной сенсибилизацией. У большого процента пациентов с сенсибилизацией в рамках перекрестных реакций на компоненты не зафиксировано удовлетворительного ответа [6, 7].



Выявление спектра сенсibilизации, формулировка диагноза и назначение АСИТ значительно усложняются, если по результатам традиционных методов аллергологического специфического обследования выявляется полисенсibilизация и клинико-анамнестические данные недостаточно информативны.

Согласно статистическим данным, пациенты с моносенсibilизацией встречаются гораздо реже. Во многих ситуациях мультиположительные результаты, полученные при использовании стандартных методик, могут быть связаны с наличием в экстрактах диагностических аллергенов перекрестных молекул (паналлергенов). Профилины, полькальцины и PR-белки часто выявляются в различных экстрактах. Например, у пациента с сенсibilизацией к злаковым травам из-за содержания профилинов и полькальцинов в большинстве пыльцевых экстрактов может иметь место положительная реакция на пыльцу березы [8].

Для практического врача важен безошибочный выбор причинно-значимого лечебного аллергена на основе доказанной истинной или перекрестной сенсibilизации. Сформулированные в большинстве клинических исследований выводы подтверждают, что МД прочно занимает третью позицию в последовательности комплексного аллергологического обследования у пациентов с полисенсibilизацией [2].

Индивидуальная карта с последующим обоснованным и безопасным назначением АСИТ – единственный метод, способный повлиять на причину заболевания. Он идеально вписывается в концепцию персонализированной медицины.

Помимо данных, полученных в крупных когортных исследованиях, необходимо накапливать клинические наблюдения для наглядной демонстрации процесса анализа результатов МД и их практического применения.

У практикующего врача сложности, связанные с интерпретацией результатов исследования, могут начаться уже с номенклатуры из-за отсутствия привычных названий экстрактов аллергенов. При расширенном обследовании специалист получает зашифрованный ребус, требующий детального анализа. Некоторые клиники и лаборатории для удобства разрабатывают стандартные наборы тестов, ориентированные на определенные нозологии для внутреннего использования, что позволяет упростить трактовку полученных результатов.

Рассмотрим клинические случаи из нашей практики. Мы постарались проиллюстрировать значимые для рутинной работы аллерголога моменты, касающиеся информативности применения МД в случае назначения АСИТ. При ретроспективном анализе с дополнительным обследованием семи пациентов с развитием системной реакции на фоне проведения АСИТ водно-солевыми аллергенами полыни результаты МД в пяти клинических случаях показали высокий уровень минорных стабильных компонентов полыни w233(nArt v3). Это согласуется с результатами когортных исследований, свидетельствующими о повышенном уровне риска анафилаксии при проведении АСИТ у пациентов с возможной перекрестной сенсibilизацией. Немногочисленные наблюдения косвенно указывают на необходимость определенной осторожности в случае проведения АСИТ при наличии у пациента высоких показателей сенсibilизации к стабильным минорным компонентам.

Клинический случай 1

Пациент А., 48 лет. Обратился с жалобами на эпизодически возникающие в конце июля – августа чихание, слезотечение, зуд в носу. Проявления особенно усиливались во время командировок в южные регионы России. При более детальном опросе выявлен поздний дебют

Таблица 1. Специфические IgE к аллергенам

Исследование	Результат	Единицы измерения
Береза, рекомбинантный компонент t215 (rBet v1 PR-10)	1,57	kU/L
Береза, рекомбинантный компонент t221 (rBet v2 rBet v4)	2,66	kU/L
Амброзия, нативный компонент w230 (nAmb a1)	0,00	kU/L
Полынь, нативный компонент w231 (nArt v1)	25,00	kU/L
Полынь, нативный компонент w233 (nArt v3)	4,00	kU/L

проявлений. Перечисленные симптомы беспокоили пациента в течение нескольких лет. У аллерголога не наблюдался, принимал самостоятельно антигистаминные препараты, интраназальные топические глюкокортикостероиды с положительным эффектом. Последний сезон больного беспокоили присоединившиеся приступы ночного удушья. Круглогодичные симптомы отрицает. Однако при употреблении в пищу орехов на фоне обострения ринита в последний сезон зафиксированы выраженное першение в горле и отечность мягкого неба. Примечательно, что термически обработанные (жареные) орехи подобных симптомов не вызывали. Осенью 2015 г. при скарификационном кожном обследовании выявлена сенсibilизация к пыльце полыни, амброзии и березе в отсутствие сезонных жалоб на ринит и конъюнктивит во время пыления деревьев.

Для уточнения истинного спектра сенсibilизации и решения вопроса о назначении аллерген-специфического лечения было проведено дополнительное обследование с определением специфических IgE к аллергокомпонентам березы, амброзии и полыни на аппарате Phadia 250. Результаты обследования представлены в табл. 1.

Интерпретация результатов:

- ✓ менее 0,35 – антитела отсутствуют (класс 0);
- ✓ 0,35–0,70 – низкий уровень антител (класс I);



Таблица 2. Специфические IgE к аллергенам

Исследование	Результат	Единицы измерения
<i>Пыльца деревьев</i>		
Береза, рекомбинантный компонент t215 (rBet v1 PR-10)	0,00	kU/L
Береза, рекомбинантный компонент t221 (rBet v2 rBet v4)	0,65	kU/L
<i>Пыльца трав и злаковых</i>		
Тимофеевка луговая, рекомбинантный компонент g213 (rPhl p1, rPhl p5b)	31,00	kU/L
Тимофеевка луговая, рекомбинантный компонент g214 (rPhl p7, rPhl p12)	1,70	kU/L

- ✓ 0,70–3,50 – умеренный уровень антител (класс II);
- ✓ 3,50–17,5 – повышенный уровень антител (класс III);
- ✓ 17,5–50,0 – высокий уровень антител (класс IV);
- ✓ 50,0–100 – очень высокий уровень антител (класс V);
- ✓ более 100 – экстремально высокий уровень антител (класс VI).

Окончательный диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, впервые выявленная. Поллиноз. Пыльцевая аллергия к пыльце полыни. Латентная сенсibilизация к пыльце березы. Перекрестная пищевая аллергия к орехам с клинической картиной орального синдрома.

В данном случае на основании результатов обследования подтверждена истинная сенсibilизация к полыни, что согласуется с клиническими симптомами заболевания. Выявлена латентная сенсibilизация к березе, не требующая лечения из-за отсутствия клинических проявлений. Симптомы пищевой аллергии, видимо, связаны с перекрестной реакцией на пыльцу березы. Этот факт косвенно подтверждается отсутствием реакций на термически обработанный продукт, поскольку истинные аллергены более устойчивы к температурной обработке. У больного целесообразно исключить феномен узнавания, то есть связывания IgE-антител и запуска иммунного ответа к похожим аллергенным молекулам (гомологам).

Например, IgE-антитела связываются и реагируют как с Bet v1 пыльцы березы, так и с Cor a1 лесного ореха из-за структурного сходства.

Отрицательный результат на выявление главного компонента амброзии, возможно, также обусловлен потенциальной реализацией положительной кожной реакции на компоненты аллергена и не требует лечения смесью аллергена. Применение монокомпонентного лечения снижает риск различных реакций. Если исследовать ответ на все молекулы, можно получить достаточно репрезентативный IgE-профиль. В данном случае из экономических соображений оценивался главный компонент амброзии, то есть одна молекула. Поэтому характеристика IgE-профиля была менее точной.

Таким образом, описательная точность IgE-профиля определяется тестами, назначенными врачом. Спектр был ограничен ввиду низкой распространенности амброзии в центральном регионе.

Клинический случай 2

Пациент С., 19 лет. После одного курса АСИТ сублингвальными рекомбинантными аллергенами злаковых трав с ранее подтвержденной кожной чувствительностью к пыльце березы и смеси злаковых трав симптомы ринита и конъюнктивита сохранялись с конца мая по конец июня. Ранее при назначении первого курса АСИТ сенсibilизация к березе была расценена как латентная. Пациент остался недоволен лечебным эффектом. По его оценке, временные границы старта симптомов сдвинулись на более ранние сроки. Юноше было предложено пройти эпителиальную диагностику для более детального уточнения спектра сенсibilизации и целесообразности продолжения последующих курсов АСИТ. Кроме того, при сомнительных данных анамнеза следовало уточнить характер сенсibilизации к березе. Результаты обследования представлены в табл. 2.

Интерпретация результатов:

- ✓ менее 0,35 – антитела отсутствуют (класс 0);
- ✓ 0,35–0,70 – низкий уровень антител (класс I);
- ✓ 0,70–3,50 – умеренный уровень антител (класс II);
- ✓ 3,50–17,5 – повышенный уровень антител (класс III);
- ✓ 17,5–50,0 – высокий уровень антител (класс IV);
- ✓ 50,0–100 – очень высокий уровень антител (класс V);
- ✓ более 100 – экстремально высокий уровень антител (класс VI).

Была подтверждена истинная сенсibilизация к компонентам rPhl p1 и rPhl p5, на минорные участки rPhl p7 и 12 получен умеренно высокий уровень показателей. Кроме того, был выявлен низкий уровень специфических IgE к rBet v2 и rBet v4 и отрицательный к Bet v1, что исключало истинную сенсibilизацию к березе и целесообразность проведения АСИТ к данному виду сенсibilизации.

Клинические проявления в сезон цветения деревьев могут быть связаны с перекрестными свойствами профилинов Bet v2, Phl p12, а также кальций-связывающих белков Bet v4 и Phl p7, а не с истинной сенсibilизацией к ним. Кожная чувствительность может быть обусловлена именно компонентами экстракта.

Пациенту предложили продолжить лечение рекомбинантным аллергеном злаковых трав. Подготовлены рекомендации, касающиеся элиминационных мероприятий.

Заключение

Вместе с традиционным диагностическим алгоритмом, включая подробный аллергоанамнез, используется ряд методов кожного тестирования, выполняются провокационные тесты и определяются специфические IgE в сыворотке крови. Молекулярная диагностика делает возможным измерение IgE-антител к определенным компонентам структуры аллергена.

По сравнению с другими методами специфического тестиро-

ImmunoCAP[®]
ISAC



Инструмент будущего в аллергодиагностике

Уже сегодня!

реклама

Phadia



вания основной проблемой на пути более масштабного внедрения МД представляется сложная схема интерпретации, которую в каждом случае аллергологу придется решать при получении анализа.

Конечно, преждевременно рассматривать МД как метод, всецело заменяющий традиционное аллергологическое обследование. Скорее МД можно считать высокоинформативным дополнением к индивидуальному подходу в аллергологической практике с целью более точной диагностики, способствующим более точечным терапевтическим и элиминационным назначениям. Например, применение МД в диагностических аллергологиче-

ских алгоритмах у кандидатов на проведение АСИТ способно решить ряд вопросов, связанных с выбором метода, типа аллергена, риском нежелательных явлений, а также помочь разработать индивидуальную элиминационную схему, что позволит оптимизировать и концептуально поменять подходы к АСИТ [9–11].

Возможности МД не ограничиваются оптимизацией процессов АСИТ. Это активно развивающееся научное направление затрагивает такие аспекты аллергологии, как пищевая и лекарственная аллергия. Свою нишу практического применения метод получил при аллергических заболеваниях кожи, перспективном направлении сенсibilизации к эпидермаль-

ным аллергенам. Открываются новые структурные и функциональные особенности различных белков-компонентов, что может сыграть важную роль при оценке риска развития аллергической реакции на разные аллергены.

В будущем использование надежных биомаркеров в диагностике аллергических заболеваний может стать определяющим при рассмотрении иммунотерапии в контексте таргетной персонализированной терапии.

Высокая скорость обновлений и получение актуальных данных по указанному научному направлению требуют от специалистов постоянного совершенствования знаний и владения информацией. 🌟

Литература

1. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) // Clin. Exp. Allergy. 1999. Vol. 29. № 7. P. 896–904.
2. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. et al. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // World Allergy Organ. J. 2013. Vol. 6. № 1. ID17.
3. Passalacqua G., Melioli G., Bonifazi F. et al. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy // Allergy. 2013. Vol. 68. № 8. P. 1029–1033.
4. Sastre J., Landivar M.E., Ruiz-García M. et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area // Allergy. 2012. Vol. 67. № 5. P. 709–711.
5. Sastre J., Rodríguez F., Campo P. et al. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens // Allergy. 2015. Vol. 70. № 5. P. 598–600.
6. Schmid-Grendelmeier P. Pollen allergy and immunotherapy // Ther. Umsch. 2012. Vol. 69. № 4. P. 239–248.
7. Schmid-Grendelmeier P. Recombinant allergens. For routine use or still only science? // Hautarzt. 2010. Vol. 61. № 11. P. 946–953.
8. Santos A., Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? // Int. Arch. Allergy Immunol. 2011. Vol. 155. № 3. P. 191–204.
9. Borres M.P., Ebisawa M., Eigenmann P.A. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology // Pediatr. Allergy Immunol. 2011. Vol. 22. № 5. P. 454–461.
10. Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J. et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2009. Vol. 19. Suppl. 1. P. 19–24.
11. Lidholm J., Ballmer-Weber B.K., Mari A., Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 6. № 3. P. 234–240.

Molecular Diagnostics – a Novel Diagnostic Tool Upon Administering Allergen-Specific Immunotherapy

D.S. Fomina¹, Ye.N. Bobrikova²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education

² Moscow Municipal Clinical Hospital № 52

Contact person: Darya Sergeyevna Fomina, daria_fomina@mail.ru

Molecular diagnostics opens up opportunities for differential detection of genuine and cross reactivity, which is of great clinical importance not only for diagnostics of true sensitization range and justified selection of pathogenetic therapy, but for forecasting risks related to allergen-based therapy, namely systemic reactions and anaphylactic manifestations.

Key words: allergen-specific immunotherapy, molecular diagnostics, sensitization, specific IgE, sublingual recombinant allergens



IX ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГИИ, АСТМЕ И ХОБЛ
X СЪЕЗД АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ
ВСЕМИРНАЯ ШКОЛА ПО АЛЛЕРГИИ
МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ



Санкт-Петербург

1–4 июля 2016 г.

Председатели программного комитета

Walter Canonica

Adnan Custovic

Allen Kaplan

Lanny Rosenwasser

Р.И. Сепиашвили

Спонсоры

Всемирная организация по иммунопатологии (WIPO)

Всемирная организация по аллергии (WAO)

Международная ассоциация по астме (INTERASMA)

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI)

Европейское респираторное общество (ERS)

Американский колледж по аллергии, астме и иммунологии (ACAAI)

Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по аллергии, астме и клинической иммунологии (APAAACI)

Азиатско-Тихоокеанское респираторное общество (APSR)

Союз аллергологов и иммунологов СНГ

Предварительная регистрация – до 15 мая 2016 г.

Тезисы докладов принимаются до 15 мая 2016 г.

ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ ТЕЗИСЫ БУДУТ НАПЕЧАТАНЫ в международном журнале по иммунореабилитации (*International Journal on Immunorehabilitation*) и журнале «Аллергология и иммунология».

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) России и других стран СНГ данные журналы включены в перечень периодических научных и научно-технических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (медицинские и биологические науки).

Указанные журналы индексируются в РИНЦ

Из принятых тезисов программный комитет проводит отбор работ, которые будут рекомендованы для публикации в итальянском издательстве MEDIMOND.

Авторам будет предложено оформить **статьи объемом до 4–5 страниц для публикации в отдельном сборнике научных трудов, который индексируется в WEB OF SCIENCE и CONFERENCE PROCEEDINGS CITATION INDEX**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«АЛЛЕРГИЯ, АСТМА, ИММУНОТЕРАПИЯ И ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ – 2016»

В рамках форума проводится специализированная выставка лекарственных препаратов, тест-систем, информационных материалов и медицинского оборудования.

Для участия в выставке и конгрессе приглашаются отечественные и зарубежные компании

СЕКРЕТАРИАТ КОНГРЕССА

Тел. (495) 735-1414, e-mail: info@wipocis.org, wipocis@mail.ru

WWW.ISIR.RU



Профилактическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии

Е.П. Терехова

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p._terekhova57@mail.ru

В настоящее время аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом лечения, способным изменить естественную эволюцию аллергического респираторного заболевания. В статье рассмотрены преимущества АСИТ перед другими методами лечения аллергии. Дана характеристика лечебных форм аллергенов, представленных на российском фармацевтическом рынке, описаны методы проведения и механизмы АСИТ. Представлены результаты клинических исследований и систематические обзоры, подтверждающие профилактическую эффективность АСИТ.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия, аллергические заболевания, аллергены, профилактическая эффективность

Введение

Аллергические заболевания признаны одними из самых распространенных в мире. Согласно официальной статистике, в настоящее время около 30% взрослого и 50% детского населения земного шара имеют различные формы проявления аллергии [1]. Рост заболеваемости аллергией отмечается повсеместно по всем нозологическим формам. Наиболее распространенными считаются аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) [2].

Современные фармакологические противоаллергические препараты для лечения АР и БА лишены тяжелых побочных эффектов и в большинстве случаев позволяют контролировать состояние пациентов. Тем не менее ни один препарат симптоматической терапии не способен изменить характер реагирования организма на причинно-значимый аллерген и повлиять на течение заболевания. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) имеет принципиальные преимущества перед дру-

гими методами лечения аллергии, поскольку ее действие заключается не в устранении симптомов заболевания, а в изменении характера реагирования организма на аллерген. АСИТ вмешивается в собственно патогенез заболевания и воздействует на все патогенетические звенья аллергической реакции [3]. АСИТ является одним из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, и предполагает введение в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические симптомы заболевания.

Эффективность АСИТ выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена. После проведения АСИТ снижается продолжительность обострений и потребность в препаратах базисной и симптоматической терапии. АСИТ позволяет предупредить трансформацию АР в БА, расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, способствует



не только торможению аллерген-специфической реакции, но и угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии – гистамину [4]. Наконец, еще одно преимущество АСИТ заключается в модифицирующем и профилактическом эффектах, а также пролонгированном действии по окончании лечения.

Сказанное обуславливает уникальность и перспективность применения АСИТ.

Метод АСИТ имеет более чем 100-летнюю историю, широко применяется во всем мире. В России он используется с 1960-х гг. На данном этапе развития практической аллергологии АСИТ стала стандартным способом лечения АР и атопической БА. Трудно переоценить роль АСИТ в профилактике респираторной аллергии. Сегодня клиническая ценность АСИТ общепризнана. Активно изучаются режимы проведения АСИТ, анализируется роль скорости увеличения дозы и длительность лечения. Подкожный способ введения аллергенов рассматривается как классический метод специфического лечения. Сублингвальная АСИТ (СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия) получила широкое распространение во многих странах, в том числе в нашей, вследствие чего возрос интерес к АСИТ в целом. Эффективность и безопасность АСИТ подтверждены результатами многочисленных крупномасштабных двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований [5–7].

Лечебные аллергены, применяемые при АСИТ

Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать в клинической практике только стандартизированные аллергены [8]:

✓ водно-солевые экстракты (ВСЭ) аллергенов пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides* (для подкожной АСИТ (ПКИТ – подкожная иммунотерапия));

- ✓ аллергоиды, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием;
- ✓ аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроксида алюминия (для ПКИТ);
- ✓ аллергены для сублингвального применения [4].

На сегодняшний день в России зарегистрированы и разрешены к широкому медицинскому использованию:

- ВСЭ аллергенов пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides*;
- аллергоиды (полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом) из домашней пыли, пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав;
- Фосталь – аллерген из пыльцы деревьев, адсорбированный на суспензии фосфата кальция (компания Stallergenes, Франция);
- Алюсталь – аллерген клещей домашней пыли, адсорбированный на суспензии гидроксида алюминия (компания Stallergenes, Франция);
- Алюсталь – аллерген пыльцы луговых трав, адсорбированный на суспензии гидроксида алюминия (компания Stallergenes, Франция);
- аллергены с 50%-ным содержанием глицерина для сублингвального применения: весенняя смесь ранняя (аллергены пыльцы деревьев), смесь трав I (аллергены пыльцы луговых трав), осенняя смесь пыльцевая (аллергены пыльцы сорных трав) и смесь плесеней наружных (грибковые аллергены) (компания SEVAPHARMA a.s., Чехия);
- Сталораль – аллергены для сублингвального применения смеси клещей домашней пыли (компания Stallergenes, Франция);
- Сталораль – аллергены для сублингвального применения пыльцы березы (компания Stallergenes, Франция);
- ОралеЙр – таблетки для сублингвального применения ал-

лергенов смеси пыльцы пяти луговых (злаковых) трав (компания Stallergenes, Франция);

- Лайс грасс – таблетки для сублингвального применения аллергенов смеси пыльцы трех злаковых трав и смеси клещей домашней пыли (компания Lofarma, Италия) [8, 9].

Методы проведения АСИТ

Существуют инъекционные (подкожные – аллерген вводится подкожно в область плеча) и инъекционные (в основном сублингвальные – аллерген рассасывается в подъязычной области) методы АСИТ. Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными. Для каждого метода и препарата они свои. Различия в схемах обусловлены химическими и терапевтическими свойствами препаратов.

Клинически значимый аллерген из числа тех, к которым у больного наблюдается повышенная чувствительность, устанавливают аллергологи на основании данных аллергологического анамнеза, кожных проб, провокационных назальных и конъюнктивальных тестов. Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых) и которые несомненно провоцируют симптомы аллергического заболевания у конкретного пациента [4].

АСИТ проводят в два этапа. Первый этап – достижение максимальной терапевтической дозы, второй – проведение поддерживающей терапии.

АСИТ может быть предсезонной, предсезонно-сезонной и круглогодичной.

В настоящее время в России применяются шесть методов АСИТ.

1. Классический парентеральный метод ПКИТ с использованием отечественных ВСЭ аллергенов или аллергоидов. На первом этапе метод предусматривает введение 25–30 инъекций аллергена один или два раза в неделю.
2. Ускоренный парентеральный метод с применением отечествен-



ных ВСЭ аллергенов. На первом этапе предполагается введение 25–30 инъекций аллергена по одной – три инъекции в день (с учетом индивидуальной переносимости). Данный метод проводится в стационарных условиях.

3. Инъекционная АСИТ препаратами Фосталь и Алюсталь компании Stallergenes. На первом этапе терапии предполагается введение 13–17 инъекций аллергена один раз в неделю, на втором – введение поддерживающей дозы аллергена один раз в месяц или реже (интервал между инъекциями не должен превышать шесть недель). Современные лечебные аллергены (Фосталь и Алюсталь) благодаря высокой степени очистки и стандартизации позволяют увеличить интервалы между инъекциями (до шести недель) и обеспечить продолжение этапа поддерживающей иммунотерапии, несмотря на начало сезона пыления причинно-значимых аллергенов, то есть позволяют непрерывно проводить АСИТ в течение трех – пяти лет.

4. СЛИТ аллергенами производства компании SEVAPHARMA a.s. проводится пациентам с повышенной чувствительностью к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцы деревьев, злаковых (луговых) и сорных трав. При данном виде АСИТ пациент по определенной схеме самостоятельно принимает аллерген. Предусмотрены контрольные визиты к лечащему врачу. Кратность назначения препарата корректируется в зависимости от степени переносимости и состояния здоровья пациента.

5. СЛИТ препаратами аллергенов Сталораль (аллерген клещей домашней пыли и аллерген пыльцы березы) производства компании Stallergenes проводится по схеме при ежедневном наращивании дозы от одного нажатия на дозатор из флакона с концентрацией 10 ИР/мл до восьми нажатий из флакона с концентрацией 300 ИР/мл и занимает 11 дней. На этапе поддержания дозы препарат вводится в концентрации

300 ИР/мл. Рекомендованная схема приема: четыре – восемь нажатий в день. Эффективность АСИТ напрямую зависит от суммарной дозы аллергена, полученной за период лечения, что обуславливает использование максимально допустимой, хорошо переносимой суточной дозы и соблюдение рекомендованной длительности курса поддерживающей терапии [8]. В случае лечения препаратом аллергенов пыльцы березы АСИТ проводится за два – четыре месяца до начала сезона поллинииции, в течение всего периода пыления вплоть до его окончания, затем делается перерыв в терапии до следующего года (предсезонно-сезонная АСИТ). При лечении препаратом аллергенов клещей домашней пыли АСИТ проводится круглогодично.

6. СЛИТ препаратом ОралеЙр (экстракт аллергенов из смеси пыльцы трав ежи сборной, колоска душистого, плевела многолетнего (райграсса), мятлика лугового, тимфеевки луговой) производства компании Stallergenes начинают за четыре месяца до начала сезона пыления причинно-значимых аллергенов. Рекомендованная схема: первый день терапии – одна таблетка в дозе 100 ИР, второй день – две таблетки в дозе 100 ИР (суммарно 200 ИР), третий день – одна таблетка в дозе 300 ИР, далее по одной таблетке в дозе 300 ИР ежедневно до окончания сезона поллинииции. Затем делают перерыв в терапии до следующего года (предсезонно-сезонная АСИТ).

Риск развития побочных реакций во время проведения ПКИТ, самой тяжелой из которых является анафилактический шок, необходимость частых визитов в клинику могут снижать приверженность пациентов этому виду лечения. СЛИТ характеризуется высоким профилем безопасности, сопоставимым с таковым ПКИТ, и большей приверженностью пациентов лечению. Дозы аллергена, получаемые пациентами в процессе СЛИТ, более чем в 100 раз превышают суммарные дозы при ПКИТ [3].

Механизмы АСИТ

Классические и распространенные проявления аллергии, которые подлежат купированию на фоне АСИТ, представлены заболеваниями, связанными с образованием в организме аллергических антител, принадлежащих иммуноглобулину (Ig) класса E. Развитие IgE-опосредованных аллергических заболеваний в значительной мере обусловлено снижением контроля регуляторными T-клетками (CD4+CD25+FOXP3 Treg, Tr1, Th₃) гиперактивации иммунной системы [10]. Под влиянием АСИТ отмечается усиление регуляторной функции Tr1, Th₃, CD4+CD25+Treg, которое выражается в повышении продукции интерлейкина (ИЛ) 10, трансформирующего фактора роста бета, уменьшении пролиферации аллергенспецифических T-лимфоцитов, супрессии IgE-ответа, формировании аллергенспецифической толерантности. При проведении АСИТ под воздействием интенсивной антигенной стимуляции происходит перестройка иммунного ответа на новый тип, характеризующийся увеличением продукции интерферона гамма и ИЛ-10 T-клетками, повышением содержания CD4+CD25+FOXP3+T-клеток, числа клеток, продуцирующих ИЛ-12, что свидетельствует о переключении Th₂-цитокинового профиля на Th₁-профиль [11]. Под влиянием АСИТ наблюдается усиление экспрессии рецепторов для ИЛ-2, что способствует уменьшению дисбаланса Th₁/Th₂-лимфоцитов. Положительный результат АСИТ сопровождается увеличением продукции IgG-антител, повышением уровня IgG и IgA в секретах, супрессией повышения уровня специфических IgE-антител, сменяющейся при длительной АСИТ снижением их продукции, уменьшением количества медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами при экспозиции с причинно-значимыми аллергенами, восстановлением баланса между



Т-хелперами и Т-супрессорами [12]. Положительный результат АСИТ приводит к увеличению аллергенспецифических IgG₁- и IgG₄-антител в сыворотке крови, антител, которые могут индуцировать иммунологическую толерантность, предотвращая активацию базофилов и тучных клеток, за счет конкуренции со специфическими IgE за связь с аллергеном. Альтернативный механизм ингибиторной активности IgG₁- и IgG₄-антител заключается также в конкурентной связи с аллергеном, приводящей к подавлению IgE-обусловленной презентации аллергена В-клетками аллергенспецифическим Т-клеткам. Таким образом снижаются Т-клеточная активация, пролиферация и продукция Th₂-цитокинов [13]. Очевидно, что ПКИТ и СЛИТ имеют общие механизмы действия в отношении переключения Th-клеточного ответа и индукции блокирующих IgG-антител. Однако слизистая оболочка ротовой полости является особым местом в отношении индукции толерантности и имеет общий лимфатический дренаж со слизистой оболочкой носа и шейными лимфатическими узлами, что скорее всего обуславливает дополнительные локальные механизмы СЛИТ [14]. Слизистая оболочка полости рта относится к сложной сети иммунной системы слизистых оболочек, которая обеспечивает индукцию толерантности к различным антигенам из синантропных бактерий и питательных продуктов для поддержания локального иммунного баланса. Слизистая оболочка ротовой полости демонстрирует отличное заживление ран без развития серьезных рубцов и острого воспаления, несмотря на высокую бактериальную колонизацию. В отношении СЛИТ толерогенный потенциал слизистой оболочки ротовой полости выражается в отсутствии воспалительных клеток в ткани слизистой оболочки рта после приема аллергена сенсибилизированными пациентами. Кроме

того, слизистая оболочка ротовой полости высокопроницаема для аллергенов, которые сохраняются в ткани ротовой полости до 20 часов [15].

Профилактическая эффективность АСИТ

Эпидемиологические исследования последовательно и убедительно демонстрируют прочные связи между ринитом и астмой. Клинические и фундаментальные научные исследования последних лет свидетельствуют, что эти два заболевания имеют общие анатомические, физиологические, иммунопатологические и терапевтические факторы [16]. Важность проблемы аллергического ринита обусловлена высокой распространенностью заболевания, существенным влиянием на качество жизни пациентов, профессиональную деятельность и способность к обучению, а также его тесной связью с БА. Среди других возможных осложнений встречаются отит среднего уха из-за обструкции евстахиевой трубы и гипертрофия аденоидной и тонзиллярной ткани из-за хронического воспаления. Подобные осложнения могут сопровождаться снижением аппетита, отставанием в росте, обструктивным апноэ во время сна, повышенной утомляемостью и перепадами настроения. Аллергический ринит и сопутствующие коморбидные состояния способны негативно влиять на качество жизни, а также на успеваемость в школе. У многих пациентов с АР отмечается повышенная бронхиальная гиперреактивность. Особенно высокий риск развития астмы имеют пациенты с тяжелыми, персистирующими симптомами ринита и синусита. В целом, как показывают результаты исследований, у пациентов с АР риск заболеть астмой в три раза выше, чем у здоровых лиц. Как правило, ринит предшествует формированию астмы (у 32–49% больных) [16]. Из-за значительного ущерба от астмы и вызываемых ею неблагоприятных воздействий на качество жизни и стоимость лечения

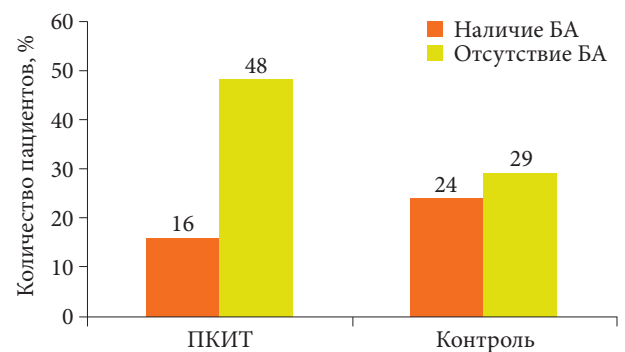


Рис. 1. Профилактический эффект ПКИТ в отношении развития БА у детей и подростков с аллергическим риноконъюнктивитом

первостепенное значение имеет профилактика БА у пациентов с АР. Взаимосвязь АР и БА определяет подходы к лечению, диктуя необходимость единой системной терапии. Наиболее полно этому принципу отвечает АСИТ – метод лечения, специфичный не для конкретной нозологии (ринит, астма или атопический дерматит), а для клинических проявлений/заболеваний, вызванных определенным аллергеном или аллергенами [17].

АСИТ эффективнее на раннем этапе болезни, предупреждает трансформацию АР в БА и расширение спектра сенсibilизации. Эффект АСИТ достигается в полной мере после повторных (трех – пяти) курсов лечения. Клинические исследования в педиатрической популяции подтвердили иммуномодулирующий эффект АСИТ, который сохраняется по окончании лечения и способен предотвращать прогрессирование заболевания. Это особенно важно в отношении профилактики развития БА у пациентов с АР.

Данные одного из наиболее известных и часто цитируемых исследований показали профилактический эффект АСИТ через десять лет (спустя семь лет после окончания АСИТ) у детей и подростков с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом (рис. 1) [18].

147 пациентов в возрасте 16–25 лет с АР, обусловленным аллергией к пыльце березы и трав,



были обследованы спустя десять лет после начала трехлетнего курса ПКИТ: в группе ПКИТ у 16 (25%) пациентов отмечалось развитие БА, в контрольной группе, не получавшей ПКИТ, таких пациентов насчитывалось 24 (45%). Авторы пришли к выводу о профилактическом влиянии АСИТ на развитие БА у детей и подростков с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом.

Аналогичный профилактический эффект в отношении БА был продемонстрирован на фоне СЛИТ в трехлетнем открытом исследовании с участием 113 детей в возрасте от пяти до 14 лет, страдавших аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным аллергией к пыльце злаковых трав. Согласно полученным данным, БА развивалась в 3,8 раза чаще в контрольной группе па-

циентов, не получавших СЛИТ (рис. 2) [19].

Доказано, что проведение ПКИТ уменьшает вероятность появления новой сенсибилизации у взрослых и детей [9].

М. Maogna и соавт. (2004) изучали влияние СЛИТ на развитие сенсибилизации к новым аллергенам у 511 больных АР с интермиттирующей БА или без таковой. 319 пациентов в течение трех лет получали СЛИТ, 192 – только медикаментозную терапию. По окончании исследования было установлено, что за истекший период сенсибилизация к новым аллергенам появилась у 38% пациентов из группы симптоматической терапии и лишь у 5,9% из группы СЛИТ ($p < 0,001$) (рис. 3) [20].

В отличие от фармакотерапии АСИТ характеризуется пролонгированным эффектом, который продолжается по ее завершении. В проспективном исследовании М. Maogna и соавт. [21] оценивали длительность клинического эффекта трех-, четырех- и пятилетней СЛИТ у пациентов с аллергией к клещу. У пациентов, получавших трехлетний курс СЛИТ, клинический эффект отмечался на протяжении семи лет, а у тех, кто получал четырех- и пятилетние курсы СЛИТ, длительность клинического эффекта составила восемь лет. Сенсибилизация к новым аллергенам на протяжении 15 лет наблюдалась у всех пациентов контрольной группы, не получавших СЛИТ, и менее чем у четверти пациентов, получавших ее. Авторы пришли к заключению о целесообразности четырехлетнего курса СЛИТ, который обеспечивает продолжительный клинический эффект после лечения.

Важность своевременного назначения АСИТ подтвердили результаты исследования PETRA, проведенного М. Ивегоа и соавт. [22]. Исследователи проанализировали результаты диагностики и лечения детей в возрасте от пяти до 17 лет с аллергическим ринитом в Испании. Оценивалось

назначенное лечение (симптоматическими препаратами или АСИТ), а также причины и последствия не проведенной вовремя АСИТ.

Анализировались данные пациентов детского возраста с аллергическим ринитом, которые обращались к специалистам по респираторным заболеваниям в Испании. Кроме того, собиралась информация о демографических характеристиках, течении заболевания (длительности, тяжести согласно классификации ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму), диагностических процедурах), мнения врачей о лечении. Исследование носило наблюдательный характер и не влияло на предписание лечения практикующими клиническими специалистами.

В исследование были включены 260 детей (мальчиков – 56%), средний возраст – 11,7 года. У 61,9% пациентов имела место аллергия на клещей, у 38,1% – аллергия на пыльцу трав. Среднее время от момента появления первых симптомов составило четыре года. В 85% случаев облегчение симптомов не наблюдалось с момента постановки диагноза. Согласно классификации ARIA у 180/260 (69,4%) пациентов отмечалась средняя тяжесть заболевания. Астма диагностирована у 89/161 (55%) пациентов с аллергией на клещей и у 44/99 (45%) пациентов с аллергией на пыльцу трав. Наиболее частыми терапевтическими мерами были предупреждение контакта с аллергенами (96,5%), симптоматическое лечение (98,5%) и информирование пациентов о заболевании (94,2%). Контроль заболевания при симптоматическом лечении ретроспективно оценивался как недостаточный, плохой или очень плохой у 57,3% пациентов (рис. 4).

Аллергенспецифическая иммунотерапия назначалась 56,9% пациентов. Когда исследователей спрашивали, почему они не

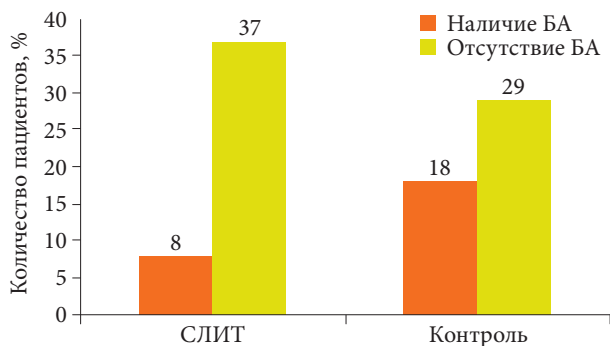


Рис. 2. Профилактический эффект СЛИТ в отношении развития БА у детей и подростков с аллергическим риноконъюнктивитом

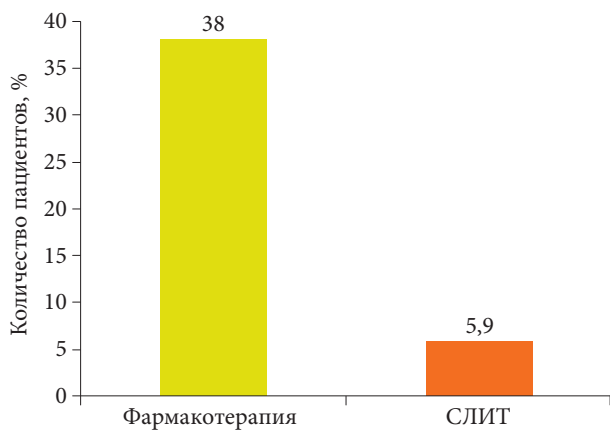


Рис. 3. Роль СЛИТ в предотвращении развития сенсибилизации к новым аллергенам у больных АР с интермиттирующей БА или без таковой



назначали специфическую иммунотерапию определенным пациентам, 2/3 из них отвечали, что предпочли выжидательную тактику и решили наблюдать за течением болезни (54% назначили бы иммунотерапию, если бы симптоматика заболевания ухудшилась, и 28,8% – если бы у пациента развилась астма) (рис. 5).

Таким образом, в данном observational исследовании у пациентов детского возраста с аллергическим ринитом, которые наблюдались у специалистов, отмечался преимущественно АР среднетяжелого течения. БА была частым сопутствующим заболеванием (у 55% пациентов с аллергией на клещей и у 45% пациентов с аллергией на пыльцу трав). У многих пациентов симптоматика заболевания или не улучшалась, или ухудшалась. Более чем у половины больных симптоматическое лечение не дало результатов. АСИТ своевременно не назначалась в связи с тем, что многие специалисты предпочли выжидательную тактику и наблюдали за течением заболевания. Несвоевременное назначение АСИТ привело к усилению симптомов АР и последующей трансформации АР в БА. Совсем недавно были опубликованы результаты крупного немецкого ретроспективного когортного исследования, в котором оценивали влияние АСИТ на предупреждение развития астмы у пациентов с аллергическим ринитом [23].

Участниками исследования стали 118 754 пациента (средний возраст – 37 лет, женщин – 58%) с аллергическим ринитом, без астмы, которые не получали АСИТ в 2005 г. Больные были разделены на две группы. 2431 (2,0%) пациент первой группы начал получать АСИТ в 2006 г. Пациентам второй группы АСИТ в 2006 г. не проводили. У 1307 (54,5%) больных, получавших АСИТ, продолжительность лечения составила менее трех лет, а у 1091 (45,5%) пациента – три года и более. Обе группы наблюдались

относительно риска возникновения астмы в 2007–2012 гг.

Как показали результаты исследования, риск развития БА у пациентов, получавших АСИТ, был значительно ниже (относительный риск 0,60; 95%-ный доверительный интервал 0,42–0,84; $p=0,003$), чем у пациентов, не получавших АСИТ. Причем самые значимые результаты имели место в группе, получавшей АСИТ в течение трех лет и более.

Результаты крупного немецкого ретроспективного когортного исследования лишней раз подтверждают, что АСИТ – единственный способ лечения, позволяющий изменить естественный ход заболевания и предотвратить развитие БА у пациентов с АР в реальных клинических условиях.

Таким образом, своевременное проведенная эффективная АСИТ предупреждает переход более легких форм БА в более тяжелые и трансформацию АР в БА. Благодаря АСИТ уменьшается потребность в симптоматических препаратах. В отличие от существующих методов лечения аллергических заболеваний АСИТ характеризуется пролонгированным положительным эффектом (в течение нескольких лет). Чем в более раннем возрасте и на более ранних стадиях заболевания проведена АСИТ, тем выше лечебное действие. Наилучший клинический эффект достигается по завершении повторных (трех – пяти) курсов терапии.

Заключение

Аллергенспецифическая иммунотерапия имеет принципиальные преимущества перед другими методами лечения аллергических заболеваний, поскольку является единственным методом лечения, способным изменить естественную эволюцию аллергического заболевания, предотвратить возникновение новых сенсбилизаций и сократить риск возникновения астмы. АСИТ эффективнее на ранних стадиях заболевания. АСИТ

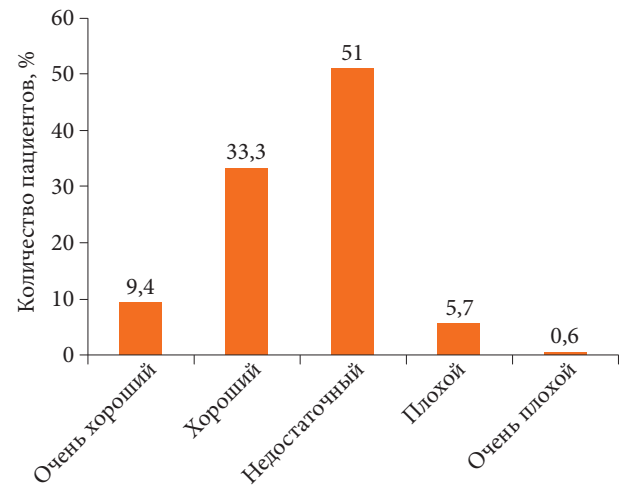


Рис. 4. Контроль заболевания симптоматическими препаратами

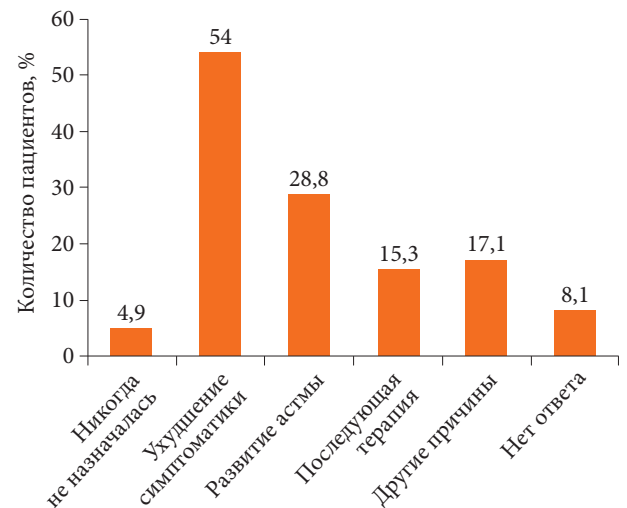


Рис. 5. Критерии назначения иммунотерапии у пациентов, находившихся под длительным наблюдением

оказывает значительный профилактический эффект. Лечебное действие АСИТ достигается в полной мере после повторных (трех – пяти) курсов лечения. Благодаря длительному и долговременному эффекту АСИТ считается терапией, способной остановить дальнейшее развитие аллергии и прогрессирование заболевания. Наличие в арсенале российских аллергологов разных препаратов для проведения АСИТ позволяет выбирать удобные и приемлемые для конкретного пациента схемы терапии. 🍌



Литература

1. Akdis C., Papadopoulos N. Highlighting research needs in allergy. EAACI newsletter. 2012. Vol. 29. P. 7.
2. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // Российский аллергологический журнал. 2014. № 3. С. 3–10.
3. Курбачева О.М., Павлова К.С. Высокодозная сублингвальная иммунотерапия: целесообразность и безопасность // Российский аллергологический журнал. 2014. № 3. С. 63–67.
4. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. С. 106–117.
5. Передкова Е.В. Практические аспекты сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в вопросах и ответах // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 44. Аллергология и иммунология. № 3. С. 44–51.
6. Quirino T., Iemoli E., Siciliani E. et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study // Clin. Exp. Allergy. 1996. Vol. 26. № 11. P. 1253–1261.
7. Mauro M., Russello M., Incorvaia C. et al. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 39. № 4. P. 119–122.
8. Павлова К.С., Курбачева О.М. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2010. № 2. С. 12–17.
9. Передкова Е.В. Новые возможности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в лечении пыльцевой аллергии // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 21. Пульмонология и оториноларингология. № 2. С. 8–17.
10. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Регуляторные Foxp3+Т-клетки и их роль при аллергии // Российский аллергологический журнал. 2005. № 2. С. 22–28.
11. Pipet A., Botturi K., Pinot D. et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 6. P. 800–812.
12. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010.
13. Scadding G.W., Shamji M.H., Jacobson M.R. et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells // Clin. Exp. Allergy. 2010. Vol. 40. № 4. P. 598–606.
14. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens // Clin. Exp. Allergy. 2011. Vol. 41. № 9. P. 1235–1246.
15. Bagnasco M., Altrinetti V., Pesce G. et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers // Int. Arch. Allergy Immunol. 2005. Vol. 138. № 3. P. 197–202.
16. 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.
17. Ненашева Н.М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллергенспецифической иммунотерапии // Российский аллергологический журнал. 2015. № 6. С. 54–67.
18. 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.
19. 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.
20. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more // Allergy. 2004. Vol. 59. № 11. P. 1205–1210.
21. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 5. P. 969–975.
22. Ibero M., Justiciab J.L., Álvaro M. et al. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children: results of the PETRA study // Allergologia et Immunopathologia (Madr.). 2011.
23. 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.

Prophylactic Efficacy of Allergenspecific Immunotherapy

Ye.P. Terekhova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p._terekhova57@mail.ru

Allergenspecific immunotherapy (ASIT) is currently the only treatment that can change the natural evolution of allergic respiratory disease. The article describes the advantages of ASIT in front of all other methods of allergy treatment. Characteristics of therapeutic forms of allergens on the Russian market, the methods and mechanisms of ASIT. Presented clinical trials and systematic reviews that confirm the effectiveness of preventive ASIT.

Key words: allergenspecific immunotherapy, allergic diseases, allergens, prophylactic efficacy

Аллергия на пыльцу трав

Таблетированный аллерген с экстрактом 5-ти трав¹



- Таблетированный аллерген для сублингвальной АСИТ
- Предсезонно-сезонный протокол
- Оптимально подобранная смесь 5-ти трав
- Безопасность и эффективность с первого курса лечения для взрослых и детей с 5-ти летнего возраста^{2,3}

ОралеЙр®



ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

ОРАЛЕЙР® – экстракт аллергена из смеси пыльцы трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheвка луговая) **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ:** Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ (см. перечень вспомогательных веществ); Терапия бета-блокаторами; Неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха менее 70 %); Тяжелые иммунодефициты и аутоиммунные заболевания; Онкологические заболевания; Воспалительные заболевания слизистой оболочки рта (эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, изъязвления, микозы); Наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, нарушением всасывания глюкозы и галактозы. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Умеренно выраженные местные реакции (отек в ротовой полости или ощущение дискомфорта во рту) могут проявляться в первые три дня приема препарата и проходить самостоятельно без изменения схемы лечения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции. Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, изменение вкусовых ощущений, парестезия. Со стороны органа зрения: конъюнктивит, гиперемия. Со стороны органа слуха: зуд ушей, заложенность уха. Со стороны дыхательной системы: раздражение в горле, затрудненное дыхание, отек, симптомы ринита, боль в горле, кашель, удушье, дисфония. Со стороны желудочно-кишечного тракта: зуд, отек, воспаление, ощущение онемения, покалывание в ротовой полости, усиленное слюноотделение, сухость во рту, губ, везикулезные высыпания во рту, на губах, glossодиния, желудочно-кишечные расстройства, воспаление в желудочно-кишечном тракте. Со стороны кожи и подкожных тканей: отечность лица, зуд, крапивница, ангионевротический отек, экзема. Общие расстройства: усталость, чувство тревоги. Пациент должен сообщать лечащему врачу обо всех побочных эффектах. При появлении таких симптомов как отек в горле, затрудненное глотание или дыхание; изменение голоса следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** При хирургических операциях в полости рта (включая удаление зубов) следует прервать терапию до полного излечения (по крайней мере в течение 7 дней). В случае развития тяжелых аллергических реакций врач может рекомендовать прием эпинефрина. Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста. Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОРАЛЕЙР®. 2. Ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheвка луговая.
3. Лечение необходимо начинать за 4 месяца до предполагаемого сезона цветения, продолжать в течение всего сезона пыления и прекращать с его окончанием.



ООО Сталлержен Восток
125319, Москва, ул. Академика Ильюшина, 9
Тел.: +7 (499) 151 17 05



¹ Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского

² Тринити-колледж
Университета Лидса,
Англия

Пищевая анафилаксия: проблемы пациента, врача и общества

Н.Г. Астафьева¹, И.В. Гамова¹, Д.Ю. Кобзев², Е.Н. Удовиченко¹,
И.А. Перфилова¹, И.Э. Михайлова¹

Адрес для переписки: Наталья Григорьевна Астафьева, astang@mail.ru

Пищевая аллергия является широко распространенной реакцией гиперчувствительности у лиц разных возрастных групп, начиная с раннего детства до старости. Тяжесть клинических проявлений может варьировать, но самым тяжелым жизнеугрожающим событием считается пищевая анафилаксия. Несвоевременное распознавание пациентами и врачами пищевой гиперчувствительности и неадекватное лечение пищевой анафилаксии обуславливают необходимость разработки унифицированных подходов к диагностике и терапии данного состояния. С целью улучшения прогноза пищевой анафилаксии необходимо информировать общество о вероятности фатального исхода, использовать меры общественной профилактики, касающиеся точной маркировки всех потенциально опасных аллергенных компонентов продуктов для их своевременного распознавания и предотвращения использования лицами с гиперчувствительностью.

Ключевые слова: пищевая анафилаксия, адреналин, план ведения, профилактика, перекрестная реактивность, группы риска

Определения и классификация

Любые неблагоприятные реакции, связанные с приемом пищи, контактом или ингаляцией пищевых продуктов либо пищевых добавок, называются побочными реакциями, вызванными пищевыми продуктами.

Основные определения неблагоприятных реакций на пищу, пред-

ложенные экспертами проблемной комиссии по номенклатуре EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) [1], включают в себя:

✓ *пищевую гиперчувствительность* – любую извращенную реакцию на пищу;

✓ *пищевую аллергию* – реакции гиперчувствительности к пище, обусловленные иммунологическими механизмами;

✓ *IgE-опосредованную пищевую аллергию* – случаи пищевой аллергии с установленной ролью IgE.

Все остальные реакции, ранее относимые к пищевой непереносимости (food intolerance), когда участие иммунных механизмов не доказано, следует считать *неаллергической пищевой гиперчувствительностью* [2].

Тяжелые аллергические генерализованные реакции на пищу рассматриваются как *пищевая анафилаксия*.

Наиболее часто используемые определения *анафилаксии* представлены в национальных клинических рекомендациях и позиционных статьях EAACI и WAO (World Allergy Organization – Всемирная организация по аллергии). В них указано следующее: «Анафилаксия – это тяжелая угрожающая жизни системная реакция гиперчувствительности; она характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей, дыхания, кровообращения и обычно, но не всегда ассоциирована с изменениями на коже и слизистых» [3].



Существуют и другие определения анафилаксии:

- тяжелая жизнеугрожающая генерализованная или системная реакция гиперчувствительности;
- тяжелая аллергическая реакция, которая характеризуется быстрым началом развития и способна привести к смерти [4–11].

Пищевые аллергены

Пищевые аллергены – это белки гликопротеины молекулярной массой 10–70 kDa, содержащиеся в пищевых продуктах, реже – полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Пищевые аллергены имеют трехмерную структуру, хорошо растворимы в воде, некоторые термостабильны, устойчивы к воздействию протеолитических ферментов. Аллергенность пищевых белков зависит от множества эпитопов, а также от пространственной конфигурации молекулы, представляющей эти эпитопы. Эпитопы – части белковой молекулы (антигены), которые связываются со специфическими антителами и определяют состояние иммунореактивности [12, 13].

IgE-опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более чем 170 пищевых аллергенов. Теоретически любой продукт может вызвать аллергическую реакцию. Однако чаще всего причиной аллергии становятся восемь продуктов: коровье молоко, яйцо, арахис, соя, пшеница, орехи, рыба и ракообразные [14].

В зависимости от возраста роль пищевых аллергенов варьирует (табл. 1).

Помимо того что пищевые продукты сами по себе являются аллергенами, существует проблема скрытых аллергенов/триггеров в пищевых продуктах. Речь идет:

- о суррогатных заменителях продуктов;
- перекрестно реагирующих пищевых аллергенах;
- контактных аллергенах с перекрестной реакцией на пищевые компоненты;
- продуктах, содержащих не свойственные им загрязнители, например мучных продуктах,

Таблица 1. Пищевые продукты как причина аллергических реакций в разном возрасте

Пищевые продукты	Младенцы и маленькие дети	Дети старшего возраста и взрослые
Молоко (коровье/козье)*	√	
Куриное яйцо*	√	
Соя*	√	
Арахис (земляной орех)*	√	√
Орехи кустарниковых и древесных растений (грецкий орех, лесной орех/фундук, кешью, фисташки, бразильский орех, кедровый орех, миндаль)*		√
Пшеница	√	
Рыба*		√
Морепродукты (креветки, крабы, омары, устрицы, морские гребешки)*		√
Фрукты*		√
Овощи*		√
Семена (хлопок, кунжут, подорожник, горчица)*		√
Специи*		√

* Пищевые продукты, которые способны вызывать анафилаксию.

контаминированных аллергенами амбарных клещей при неправильном хранении, или рыбных и морепродуктах, контаминированных паразитами, такими как живые нематоды *Anisakis simplex*;

- пищевых добавках, в частности оранжево-красном красителе кармине из кошенили.

Принято выделять два класса пищевых аллергенов. Первый включает в себя продукты «большой восьмерки», относящиеся к водорастворимым гликопротеинам молекулярной массой от 10 до 70 kDa, устойчивые к нагреванию, кислотам, протеазам, являющиеся первичными сенсibilизаторами и вызывающие сенсibilизацию через желудочно-кишечный тракт. Второй класс пищевых аллергенов отвечает за формирование перекрестной реактивности. Как правило, это белки растительного происхождения, имеющие высокую гомологию с пыльцевыми аллергенами, термолабильные, быстро разрушаемые, трудно изолируемые, связанные с пыльцевым и пищевым аллергическими синдромами. До последнего времени хорошие стандартизированные экстракты из них для проведения диагностических процедур отсутствовали [15, 16].

Типичные перекрестные реакции

У детей старшего возраста, подростков и взрослых значительную часть всех IgE-опосредованных пищевых аллергических реакций вызывают перекрестно реагирующие (кросс-реактивные) аллергены, присутствующие как в пищевых продуктах, так и в ингаляционных (пыльцевых) аллергенах. Для возникновения перекрестной реактивности обычно достаточно 40–70% идентичности аминокислотной последовательности в белках аллергена.

При формировании перекрестной реактивности уже после первого употребления пищи, содержащей кросс-реактивные аллергены, могут наблюдаться как местные реакции анафилаксии.

Развитие молекулярной биологии и появление новых методов идентификации белковых молекул в последние десятилетия позволили получить информацию о структурных и функциональных свойствах растительных аллергенов, сходстве аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации молекул. Большинство пациентов с пыльцевой аллергией имеют поливалентную сенсibilизацию к пыльце разных видов растений, что



Таблица 2. Возможные варианты перекрестных реакций между аэроаллергенами и пищевыми продуктами

Ингаляционные аллергены	Пищевые аллергены
<i>Широко распространенные перекрестные реакции</i>	
Пыльца деревьев (береза)	Яблоко, груша, морковь, вишня, слива, персик, нектарин, укроп, лесной и грецкий орех, миндаль, картофель, шпинат, арахис, сельдерей, киви, анис, фенхель, кориандр, тмин, фрукт шарон (гибрид японской хурмы с яблоком), плоды джекфрута (кануна, или индийского хлебного дерева)
Пыльца сложноцветных растений	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишок, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства
Пыльца подсолнечника	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица
<i>Менее распространенные перекрестные реакции</i>	
Пыльца полыни	Сельдерей, картофель, морковь, фенхель, укроп, красный перец, кориандр, тмин, ромашка, анис, личи, манго, семена подсолнечника, виноград, персик
Натуральный латекс	Ананас, авокадо, банан, картофель, помидор, киви, каштан, папайя, инжир, шпинат
Пыльца лебеды	Банан, дыня, персик
<i>Редкие перекрестные реакции</i>	
Пыльца лебеды	Нектарин, спаржа, киви, картофель, маслины, лук
Фигус Бенджамина	Инжир
Перо птицы	Мясо птицы, яйцо, потроха
Клещи домашней пыли	Ракообразные и моллюски
Платан/персик*	Абрикос, слива, яблоко, салат
Эпидермис животных (корова, овца, лошадь)	Молоко, сыр, мясо, внутренности (потроха) соответствующего вида животных
<i>Недоказанные перекрестные реакции на пищевые продукты</i>	
Пыльца полыни и амброзии	Дыня, кабачок, огурец, банан
Пыльца злаковых трав и зерна злаков**	Мука, отруби, помидор, бобовые культуры

* Первичная сенсibilизация к неспецифическим белкам – липид-переносимым протеинам (nsLTPs) до конца не изучена. Не исключается роль nsLTP как главного аллергена персика (Pru p3) в формировании сенсibilизации через желудочно-кишечный тракт. Аллергические реакции, связанные с nsLTP, считаются клинически агрессивными и распространены в Испании и других странах Средиземноморья.

** Компонент пыльцы тимофеевки Phl p12 относится к профилинам. Это крайне консервативные молекулы с большим числом гомологов, отвечающие за кросс-реактивность между различными видами растений. Количество пациентов в Европе с IgE к профилинам колеблется от 8 до 15%. Phl p12 может давать перекрестные реакции с профилинами пыльцы растений (олива европейская, свиной пальчатый, постенница, подсолнечник однолетний, береза бородавчатая, финик пальчатый) и растительной пищи (банан, ананас и другие экзотические фрукты). Пациенты, имеющие антитела как к основным, так и к кросс-реагирующим алергокомпонентам тимофеевки, чаще реагируют с проявлениями анафилаксии, крапивницы и ангиоотеком на арахис, томат и фрукты.

обуславливает возможность множественности перекрестных реакций.

Многие перекрестные реакции связаны с так называемыми патогенетическими белками (pathogenesis-related proteins – PR) [17].

Патогенетические белки синтезируются в растениях под воздействием стрессовых ситуаций, таких как инфекция, ультрафиолетовое облучение, неблагоприятные метеорологические условия, ряд химических веществ, механические повреждения. В некоторых тканях и органах растений, например в пыльце или плодах, кумуляция этих белков особенно высока. Патогенетические белки обеспечивают первую фазу защиты растений от инфекций и других раздражителей. Согласно классификации патогенетических белков, в основе которой лежит их

аминокислотная последовательность или ферментная и биологическая активность, выделяют 14 групп (PR1 – PR14). Наиболее значимыми для развития пищевой аллергии белков с перекрестной реактивностью считаются протеины групп 2, 3, 5, 10. Так, PR2-белки – гидролитические ферменты бета-1,3-глюкозаназы (защищают растения от грибковой инфекции) демонстрируют перекрестную чувствительность с овощами и фруктами (фруктово-латексный синдром). Один из таких ферментов, обладающих выраженной сенсibilизирующей активностью, был выделен из натурального латекса, полученного из *Hevea brasiliensis*, и охарактеризован как один из алергенов латекса (Hev b2). Гомологичные ему пептиды содержат многие фрукты

и овощи, особенно авокадо, бананы, киви, инжир, каштаны, томаты и картофель.

PR3-белки – эндохитиназы отвечают за перекрестную аллергию с овощами/фруктами, латексом. К хитин-связывающим протеинам относятся алергены латекса – прогевеин (Hev b6.01) и гевеин (Hev b6.02), а также главный алерген авокадо (Pres a1), алергены банана (Mus a1) и каштана (Cas s5). Между ними имеются перекрестные реакции.

PR5-белки отвечают за сладкий вкус и называются тауматиноподобными белками, защищают растения от засухи, грибов. К PR5-белкам относят главные алергены яблока Mal d2 и вишни Pru av 2.

PR10-белки – рибонуклеазы, гомологи Bet v1 – основного алергена



пыльцы березы. Гомологичные ему протеины представлены в большинстве цветущих растений: Cor a1 – главный аллерген пыльцы орешника, Mal d1 – главный аллерген яблока, аллергены вишни – Pru av1, абрикоса – Pru ar1, груши – Prg c1, сельдерея – Api g1, моркови – Dau c1. Гомологичные Bet v1 протеины также обнаружены в петрушке и картофеле. PR10-белки косточковых, пасленовых имеют структурную гомологию с пыльцой березы, ольхи, орешника, каштана, дуба, фундука, желудя [18–20].

Современным чувствительным методом исследования, позволяющим различать перекрестные реакции, происходящие после приема пищи у пациентов с пыльцевой аллергией, является компонент-специфическая алергодиагностика. Использование молекулярной диагностики аллергии улучшает понимание роли клинически значимых кросс-реактивных компонентов в аллергии на пыльцу и продукты питания.

Перекрестное реагирование присуще также большой группе липид-переносящих белков (lipid transfer proteins – LTP), которые встречаются в пыльце растений и фруктах и обеспечивают перекрестные реакции между этими двумя источниками аллергенов. Пыльцевые LTP описаны как аллергены в различных растениях (амброзии, полыни, японском кедре, оливе, платане и постеннице) и могут вызывать не только респираторные симптомы, но и симптомы пищевой аллергии.

Аллергены плодов розоцветных растений (Pru r3 персика, Pru ar3 абрикоса и Mal d3 яблока) также представляют собой LTP. IgE-антитела к LTP обнаружены у больных, имеющих аллергические реакции на названные фрукты, но не sensibilizированных к пыльцевым аллергенам [21, 22]. Результаты исследований показывают связь между sensibilizацией к компоненту пыльцы полыни Art v3 и аллергическими реакциями на фрукты семейства «Розоцветные», например персик. Белок Art v3 служит важным

диагностическим маркером пищевой аллергии, поскольку аминокислотная последовательность этого алергокомпонента и липид-переносящего белка персика Pru r3 совпадает более чем на 40%. Гомологичность данных аллергенов лежит в основе кросс-реактивности «полынь – персик».

Аллергенные белки, вызывающие распространенные перекрестные реакции, часто называют паналлергенами. Из растительных аллергенов, являющихся паналлергенами, но не относящихся к PR-белкам, особое значение в формировании пищевой аллергии имеют профилины [23]. Это актин-связывающие протеины, способствующие организации цитоскелета из сети актиновых филаментов. Они являются низкомолекулярными белками, встречающимися во всех растительных клетках и играющими важную роль в развитии большого количества перекрестных реакций, в том числе так называемого березо-полынь-фруктово-овощного синдрома. Каждая эукариотическая клетка содержит структурно сходный профилин.

В таблице 2 представлены адаптированные данные [18, 19] о перекрестных реакциях между ингаляционными и пищевыми аллергенами.

В ряде эпидемиологических исследований, клинических наблюдений и обзорах показано, что степень риска развития перекрестных реакций зависит от особенностей иммунного ответа организма, основных характеристик аллергена (растворимость, устойчивость к перевариванию), его концентрации, путей sensibilizации (респираторный или желудочно-кишечный тракт) и факторов, усиливающих аллергенные свойства белка (физическая нагрузка, этанол) [24–27]. Риск развития перекрестных реакций в силу перечисленных обстоятельств варьирует в широких пределах (табл. 3) [28]. Интерес к изучению перекрестной реактивности не угасает, выявляются новые варианты потенциального сочетанного действия на организм при пыльцевой аллергии гомологичных с пыльцой белков вируса. Перекрестная реактивность между аллергеном постенницы Prg o1 и протеином VP4 ротавируса, вызывающего гастроэнтериты у детей, углубляет наше представление о косensibilizации и эволюции механизмов защиты от инфекции и аллергии [19, 29]. С развитием молекулярной диагностики и описанием молекулярных особенностей пищевых аллергенов существенно расширились

Таблица 3. Риск развития перекрестных реакций при аллергии к некоторым пищевым продуктам

Выявленная пищевая аллергия	Возможность перекрестных реакций	Риск, %
Бобовые (арахис)	Другие бобовые (горох, чечевица, фасоль)	5
Орехи кустарниковых и древесных растений (гречкий орех)	Другие орехи (бразильский, кешью, фундук)	37
Рыба (лосось)	Другая рыба (рыба-меч, морской язык, камбала)	50
Ракообразные (креветки)	Другие ракообразные (краб, омар)	75
Зерновые злаки (пшеница)	Другие зерновые (рожь, ячмень)	20
Коровье молоко	Говядина (гамбургер)	10
Коровье молоко	Козье молоко, мясо	92
Коровье молоко	Кобылье молоко, кумыс, конина	4
Пыльца (береза, амброзия)	Фрукты/овощи (яблоко, персик, дыня)	55
Персик	Другие розоцветные (яблоко, груша, слива, вишня)	55
Дыня (канталупа)	Арбуз, банан, авокадо	92
Латекс (латексные перчатки)	Фрукты (киви, банан, авокадо)	35
Фрукты (киви, авокадо, банан)	Латекс (латексные перчатки)	11



представления о перекрестной реактивности между разными источниками аллергенов. Понимание аллергических реакций, связанных с перекрестной активностью аллергенов, позволяет врачу-аллергологу обеспечить соответствующий подход к лечению и профилактике аллергии, оценить виды и тяжесть аллергических реакций. Пациенты с аллергией на определенные компоненты пыльцы и пищевых продуктов должны быть подробно проинформированы о возможных аллергических реакциях. Рекомендации по соблюдению диеты и отказа от продуктов питания, содержащих потенциально кросс-реактивные белки, должны предоставляться с учетом риска перекрестных реакций.

Клинические проявления, связанные с пищевой аллергией, предполагают наличие множества симптомов, обусловленных разными механизмами развития и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (табл. 4) [15, 30].

Среди клинических симптомов пищевой аллергии преобладают кожные (90%), респираторные (70%), реже отмечаются гастроинтестинальные (30–45%) и циркуляторные, вплоть до коллапса (10–45%). Среди тяжелых аллергических реакций у детей преобладают респираторные нарушения, а у взрослых – циркуляторные [3, 30–31].

Респираторные, кожные, системные проявления пищевой аллергии распознаются лучше, чем гастроинтестинальные. Изолированные поражения желудочно-кишечного тракта редки. Характерно сочетание дерматологических и желудочно-кишечных симптомов, связанных с атопической гиперчувствительностью [32].

Тяжесть клинических проявлений имеет строгую градацию [13]:

- ступень I. Конъюнктивит, ринит, синдром оральной аллергии (oral allergy syndrome – OAS), простая генерализованная крапивница, ангиоотек губ и/или лица без симптомов анафилаксии (затрудненного дыхания);

- ступень II. Астма (острый бронхоспазм): кашель, свистящие хрипы, падение показателей PEF (> 15%);
- ступень III. Отек гортани с симптомами асфиксии, анафилаксия (симптомы вовлечения различных органов, включая респираторные симптомы) и анафилактический шок (общий дискомфорт, возбуждение, потеря сознания, сердечно-сосудистый коллапс).

Пищевая анафилаксия

Пищевая аллергия является одной из наиболее распространенных причин анафилаксии. От анафилаксии на пищевые аллергены умирает в шесть-семь раз больше пациентов, чем от укусов насекомых.

Примерно в одной трети случаев у лиц, госпитализированных в стационар по поводу анафилаксии, причиной тяжелых реакций становятся пищевые продукты. При *классической анафилаксии* в дополнение к желудочно-кишечным симптомам нередко имеют место крапивница, ангиоотек, астма, ринит, конъюнктивит, гипотония, шок и нарушение ритма сердца, вызванные массовым высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов [33].

Роль триггеров анафилаксии меняется с возрастом и местом регистрации события. Так, наиболее распространенными провокаторами для анафилаксии у пациентов, попадающих в отделение скорой помощи, являются лекарства и пищевые продукты, при этом имеют место некоторые возрастные различия. Наиболее частой причиной анафилаксии у детей становятся пищевые продукты, причем пыльцевая аллергия и астма у них рассматриваются как важные факторы риска [34, 35].

В группе пищевых системных аллергических реакций кроме классической анафилаксии выделяют анафилаксию, вызванную физической нагрузкой, и смертельно опасную пищевую анафилаксию. *Индукцированная физической нагрузкой пищевая анафилаксия* (АНИФН) ранее рассматривалась

как редкое событие, преимущественно у женщин (75%) и взрослых лиц (средний возраст больных – 37 лет). Однако в последние годы тренды распространенности меняются. При развитии анафилаксии от совместного влияния двух факторов (физической нагрузки и приема пищи до или после упражнений) принято говорить о зависимой от пищи анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой. При этом каждый фактор в отдельности не вызывает анафилаксии. Симптомы анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, могут варьировать по степени тяжести. Летальные случаи редки. АНФИИ встречается в любых возрастно-половых группах, но чаще у лиц с атопией. Интенсивность нагрузки не является решающим фактором. И у элитных спортсменов, и у лиц с низкой физической активностью возможно появление этого синдрома иногда даже после воздействия слабого физического триггера (например, работа по сгребанию садовых листьев). Механизмы развития АНИФН не совсем ясны. Из-за отсутствия наблюдения за достаточным пулом пациентов отдельными исследовательскими группами уровень доказательности снижается. Поэтому для всесторонней оценки патофизиологических механизмов, потенциального лечения и получения необходимой мощности научных и клинических наблюдений предлагается объединение усилий всех специалистов в единой глобальной сети.

Для АНИФН характерно появление симптомов аллергии при приеме пищи менее чем за два часа до физической нагрузки. Чаще наблюдаются зуд (92%), уртикарии (86%), ангионевротический отек (72%) и одышка (51%). При продолжении нагрузки нарастают симптомы генерализованной крапивницы, отека гортани, бронхоспазма, усугубляются гастроинтестинальные симптомы, развивается коллапс [36, 37].

В ряде случаев анафилаксия возникает при приеме перед нагрузкой любой пищи. Нередко анафилаксия



Таблица 4. Клинические проявления аллергических реакций на пищевые аллергены

Преимущественная локализация клинических симптомов и признаков	IgE-обусловленные	Клеточно-обусловленные	IgE- и клеточно-обусловленные
Кожа	Крапивница Ангиоотек Зуд Эритема	Контактный дерматит Герпетиформный дерматит Эритема Мокнутие Зуд Кореподобная сыпь Экзематозная сыпь	Атопическая экзема/ дерматит
Ротоглотка	Синдром оральной аллергии, ангиоотек губ, языка или неба Зуд в полости рта		
Гастроинтестинальный тракт	Гастроэнтерит Тошнота Абдоминальные колики Рефлюкс Рвота Диарея	Индуцированные белками пищи синдромы: энтероколит/ проктоколит/ энтеропатия Целиакия Тошнота Абдоминальные колики Рефлюкс Рвота Диарея Кровь в стуле Раздражительность и отказ от еды со снижением массы тела (у детей раннего возраста)	Аллергический эозинофильный эзофагит/гастрит/ гастроэнтерит
Респираторный тракт	Ринит (назальный отек, зуд, ринорея, чихание) Отек гортани Осиплость голоса Сухой кашель Бронхоспазм Свистящие хрипы Диспноэ Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания Астма	Индуцированный пищей легочный гемосидероз	Астма (?)
Глаза	Зуд Конъюнктивальная эритема Слезотечение Периорбитальные отеки	Зуд Конъюнктивальная эритема Слезотечение Периорбитальные отеки	
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия (иногда брадикардия) Гипотензия Головокружение Обмороки Потеря сознания		
Системные, сочетание отдельных или всех перечисленных выше проявлений	Анафилаксия	Анафилаксия (альфа-гал-индуцированная анафилаксия)	Анафилаксия (аллергическая не IgE-опосредованная с участием иммунных комплексов IgG + антиген, реже IgA, IgM, с активацией комплемента и свертывающей системы крови)



ассоциирована с употреблением определенных продуктов, обычно сельдерея или ракообразных. В последнем случае употребление аллергенных продуктов в пищу, не сопряженное с физической нагрузкой, не вызывает аллергических реакций, несмотря на положительные результаты кожных тестов с соответствующими пищевыми аллергенами. Другими пищевыми аллергенами, ассоциированными с АНИФН, являющимися в большинстве случаев пшеница, репе томаты, виноград, куры, молочные продукты и грибы [38].

При АНИФН, а также анафилаксии, связанной с употреблением пшеницы, более чем у 80% пациентов обнаруживаются IgE-антитела к рекомбинантному аллергену омега-5 глиадин. Из других белков пшеницы определяются IgE-антитела к таким белкам, как альфа-бета-гамма-глиадин (особенно гамма-глиадин) и высокомолекулярный глютенин [39, 40].

Факторы риска для пищевой АНИФН включают астму и предыдущие аллергические реакции на пищу.

Из патогенетических механизмов АНИФН в настоящее время рассматриваются возможности развития синдрома вследствие:

- ✓ увеличения проницаемости желудочно-кишечного барьера под влиянием физических упражнений;
- ✓ повышения активности тканевой транслютаминазы в слизистой оболочке кишечника;
- ✓ индуцированного физической нагрузкой перераспределения кровотока и гетерогенности тучных клеток;
- ✓ увеличения осмоляльности плазмы крови и активации вследствие этого высвобождения гистамина базофилами;
- ✓ индуцированного физической нагрузкой ацидоза и дегрануляции тучных клеток.

Принятие стандартизированного подхода к оценке пациентов с АНИФН с учетом определения роли и пищевой аллергии позволят добиться прогресса в понимании этого состояния [11, 15, 41].

Описан еще один фенотип пищевой анафилаксии, который относится к замедленным реакциям. С 2005 г. изучается роль аллергена альфа-гал (carbohydrate galactose- α -1,3-galactose) – олигосахарида из мяса млекопитающих животных, вызывающего развитие замедленной аллергии. Значимость этого аллергена в возникновении анафилаксии была впервые установлена у онкологических пациентов, получавших моноклональные противораковые антитела (цетуксимаб). *Альфа-гал-индуцированная анафилаксия* признана основной причиной тяжелых аллергических реакций на цетуксимаб и мясо (говядину, свинину, баранину). Следует отметить, что анафилаксия, связанная с альфа-гал-аллергеном, отличается от классической анафилаксии [42, 43]. *Фатальные анафилактические реакции* могут вызывать определенные пищевые продукты (арахис, лесные орехи, морепродукты). Сочетание пищевой аллергии с астмой усугубляет тяжесть анафилаксии. Несмотря на то что астма чувствительный маркер тяжести анафилаксии, фатальное течение анафилаксии может быть и у лиц (особенно детей) с пищевой аллергией без астмы [33, 44]. С увеличением распространенности пищевой аллергии и анафилаксии для врача и пациента возрастает потребность в точной диагностике.

Диагноз пищевой аллергии и анафилаксии

Тщательное изучение истории и определение специфических IgE у больного в большинстве случаев позволяют клиницисту поставить диагноз. Детальный сбор анамнеза помогает с высокой степенью достоверности выявить этиологически значимый пищевой продукт при заболеваниях, в основе которых лежат реакции немедленного типа. Объективное обследование больного предоставляет более полную информацию преимущественно в период обострения [45, 46]. Диагноз пищевой аллергии не может основываться на анамнезе, не соответствующем пищевой

гиперчувствительности. Никакой диагностический тест (кожный, специфические IgE в сыворотке и др.) не имеет значения и не должен интерпретироваться вне связи с анамнезом.

Золотым стандартом диагностики пищевой аллергии остаются провокационные тесты: открытый простой или двойной слепой плацебоконтролируемый провокационный тест с пищевыми продуктами (используется также сублингвальный тест). Двойной слепой плацебоконтролируемый провокационный тест (ДСПКПТ) предпочтителен при диагностике пищевой аллергии. Провокационные тесты должны выполняться в специализированных центрах с тщательным наблюдением за пациентом после провокации. Решение о целесообразности выполнения тестов принимает врач. Провокационные пробы в России не сертифицированы, предпочтение отдается диагностическим элиминационным диетам.

Диагноз анафилаксии базируется на данных анамнеза, времени от начала экспозиции причинного фактора до развития симптомов. Алгоритм подробно описан в клинических руководствах, а также в наших предыдущих публикациях [3–7, 10, 11, 3, 47–50].

Врач должен собрать подробную информацию обо всех событиях, происшедших в течение предшествующего появлению симптомов часа, и оценить все риски (в частности, физические упражнения, употребление лекарственных препаратов, выписанных врачом или самостоятельно принятых, употребление рекреационных наркотиков, этанола, наличие острой инфекции, воздействие холода, эмоциональный стресс, путешествие или другие нарушения привычного жизненного ритма, предменструальный статус у женщин, другие известные или потенциальные триггеры). Ключом к диагностике являются внезапное начало, мультисистемные характерные симптомы/признаки, их быстрое прогрессирование. Характерны

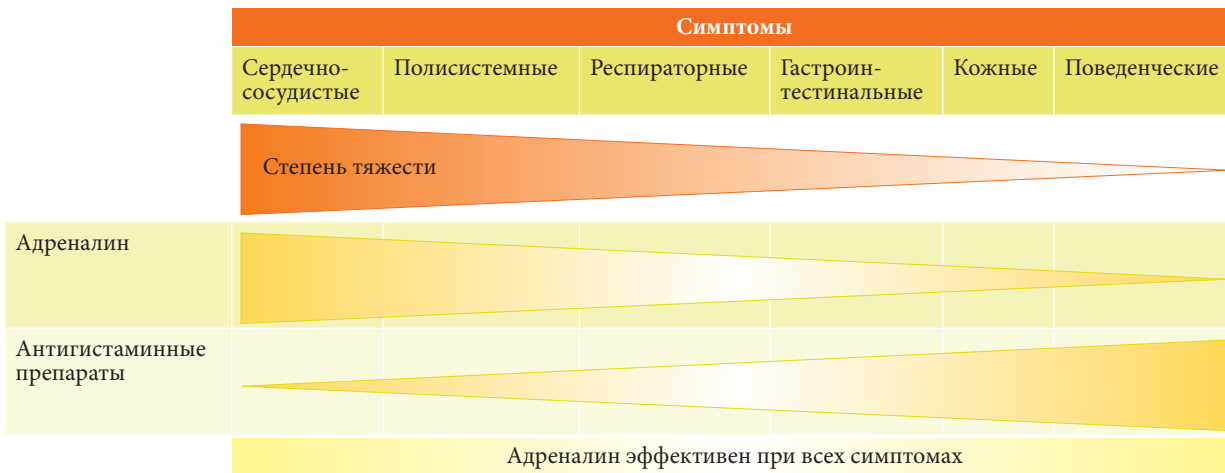


Рисунок. Симптомы, ассоциированные с анафилаксией

различные высыпания на коже, респираторные, гастроинтестинальные симптомы и сердечно-сосудистые расстройства вплоть до коллапса и нарушений сердечного ритма. При анафилаксии, индуцированной пищей, уровень сывороточной бета-триптазы повышается редко.

В начале эпизода бывает трудно предсказать скорость прогрессирования или конечную степень тяжести реакции. Смертельный исход может наступить в течение нескольких минут. Клинический сценарий развития анафилаксии (время, начало, характер и количество симптомов/признаков) сугубо индивидуален. Даже у одного пациента повторяющиеся эпизоды анафилаксии могут отличаться.

В систематическом обзоре и метаанализе [51] приведены данные о чувствительности и характере обнаружения специфических IgE с помощью компонент-разрешающей диагностики в сравнении с кожными пробами (прик-тест и аппликационный) и эталонным стандартом (ДСПКПТ), а также об их клиническом значении.

Для классификации анафилаксии по степени клинической тяжести используются следующие критерии:

- анафилаксия первой степени – вовлечена одна система;
- анафилаксия второй степени – вовлечено более одной системы; не опасно для жизни;

- анафилаксия третьей степени – вовлечено более одной системы; опасно для жизни;
- анафилаксия четвертой степени – угрожающие жизни события с остановкой сердца.

Основные симптомы анафилаксии в соответствии с тяжестью их проявлений, необходимостью использования адреналина и возможностью применения антигистаминных препаратов представлены на рисунке [3].

Медицинская помощь и лечение при пищевой анафилаксии

При оказании помощи в случае анафилаксии крайне важны:

- ✓ системный унифицированный подход к тактике ведения всех пациентов по протоколу лечения;
- ✓ доступность лекарственных средств и оборудования;
- ✓ фактор времени;
- ✓ умение любого врача оказать помощь независимо от триггеров;
- ✓ регулярный тренинг медперсонала, самого больного и окружения по оказанию неотложной терапии.

Трудно переоценить роль врача аллерголога-иммунолога в обучении пациента, его окружения, медицинских работников оказанию самопомощи и неотложной помощи, определении триггеров и факторов риска, разработке плана по элиминации аллергенов и назначению иммуномодуляции.

Для детей раннего возраста с аллергией к белкам коровьего мо-

лока предложены научно обоснованные методы рационального вскармливания, в том числе с использованием лечебных молочных смесей с высокой степенью гидролиза или аминокислотных смесей [47, 52, 53].

Во всех клинических рекомендациях (международных и национальных) по оказанию помощи при анафилаксии подчеркивается, что при лечении острых эпизодов скорость оказания помощи является критическим фактором (уровень доказательности А) [5, 3, 47, 48].

Препаратом выбора является адреналин, все остальное – вспомогательная терапия (уровень доказательности А) [11, 30, 52, 54].

Врач должен рекомендовать адреналин:

- ✓ лицам с анафилаксией, манифестирующей респираторными и сердечно-сосудистыми симптомами;
- ✓ лицам с астмой, постоянно получающим противоастматическую терапию, с эпизодами анафилаксии в анамнезе;
- ✓ индивидуально пациентам с анафилаксией, проявляющейся гастроинтестинальными симптомами;
- ✓ лицам с идиопатической анафилаксией;
- ✓ лицам с анафилаксией, вызванной физической нагрузкой.

Относительные показания для назначения адреналина:

- реакция на следовые количества какого-либо пищевого продукта;



- любая аллергическая реакция на арахис или орехи в анамнезе;
- наличие в анамнезе предположительно анафилаксии в случае проживания пациента в отдаленном от больницы районе;
- пищевая аллергия у подростков.

Элиминационные мероприятия при пищевой аллергии и анафилаксии.

Маркировка продуктов

Одним из важнейших методов лечения пищевой аллергии/анафилаксии является исключение из рациона продуктов, вызывающих аллергию и перекрестные реакции. Если аллергию вызывают сразу несколько продуктов, больному предлагают полноценную элиминационную диету. В сложных ситуациях необходима консультация диетолога. Со временем пищевая аллергия может исчезнуть, что, возможно, обусловлено развитием иммунологической толерантности. Анализ естественного течения болезни показывает, что у детей часто восстанавливается нормальная переносимость продукта после его исключения из рациона на определенный период. Аллергия к молоку с возрастом уменьшается. Ребенок «перерастает» симптомы, и аллергия к молоку исчезает в возрасте одного года (50–60%), двух лет (70–75%), трех лет (85%). Аллергию к яйцу «перерастают» 55% детей с пищевой аллергией после шести лет. Аллергия к глютену (целиакия) сохраняется пожизненно. В этом случае пациентам рекомендуется безглютеновая диета постоянно. Аллергия к арахису, лесным орехам, рыбе и морепродуктам исчезает редко. Возможен возврат симптомов аллергии на продукты, к которым аллергия исчезала («перерастала»). Индуцированные пищевыми белками энтероколит и аллергический эозинофильный гастроэнтерит у детей старшего возраста и взрослых могут персистировать в течение длительного периода. О случаях естественного течения пищевой аллергии у взрослых неизвестно. Аллергия к арахису, лесным орехам, рыбе и морепро-

дуктам продолжается во взрослом периоде долговременно. Иногда улучшение наступает даже при ограничении употребления аллергенного продукта. Спустя некоторое время, как правило через два года, можно возобновить употребление продукта, исключенного из рациона. Повторно вводить продукт в рацион следует осторожно, постепенно увеличивая его количество. Необходимо помнить, что при этом у больного может развиться тяжелая системная аллергическая реакция. При системной аллергической реакции на какой-либо пищевой продукт в анамнезе повторно вводить его в рацион не рекомендуется. Сказанное касается развития пищевой аллергии в старшем детском или зрелом возрасте, поскольку в этих случаях иммунологическая толерантность развивается редко.

Таким образом, элиминация пищевых аллергенов является важнейшей составляющей стратегии ведения пациентов с пищевой аллергией и анафилаксией.

Для долговременного контроля и профилактики пищевой анафилаксии используется иммунотерапевтическая стратегия – аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), особенно при перекрестных реакциях на пыльцу. Показано, что ОАС уменьшается при АСИТ пыльцевыми аллергенами. АСИТ при пищевой аллергии проводится, только когда в основе заболевания лежит реактивный механизм, а пищевой продукт является жизненно необходимым (например, аллергия к молоку у детей). Эффективность АСИТ при пищевой аллергии низкая. Вопрос о ее внедрении в рутинную практику еще не решен и требует дальнейшего изучения. Наряду с классическими методами АСИТ разрабатываются новые стратегии иммуномодулирующей терапии:

- терапия гуманизированными моноклональными анти-IgE-антителами (омализумаб);
- иммунотерапия видоизмененными с помощью генной инженерии белками аллергенов;

- иммунотерапия с помощью антиген-стимулирующих последовательностей СpG-белков;
- пептидная иммунотерапия;
- иммунотерапия с использованием плазмидной ДНК;
- цитокин-модулирующая иммунотерапия;
- индукция пищевой толерантности и АСИТ пищевыми аллергенами или гомологами пыльцевых белков (например, Bet v1).

На мышиных моделях китайские фитопрепараты продемонстрировали эффективность при аллергии к арахису. Начаты клинические исследования у людей. На мышиных моделях изучается таргетная терапия, направленная на интерлейкин (ИЛ) 12, фактор некроза опухоли альфа и синтетический агонист TLR9 (toll-like receptor – толл-подобный рецептор).

В американском исследовательском центре National Jewish Health открыли новую мишень, воздействие на которую позволяет противостоять пищевым аллергическим реакциям на арахис. Как выяснили ученые, в тонком кишечнике мышей с аллергией на арахис повышен уровень определенного фермента – протоонкогена, кодирующего серин/треонинпротеинкиназу-1 (PIM1 – provirus integration site for Moloney murine leukemia virus 1 kinase). Ингибирование его активности заметно снижало аллергическую реакцию на земляной орех. Исследователи пришли к выводу, что PIM1 играет критически важную роль в аллергических реакциях на арахис, а также, возможно, на другие пищевые аллергены и поэтому является многообещающей мишенью для лечения подобных реакций. Ученые блокировали PIM1 у лабораторных животных с помощью коммерчески доступного органического соединения с малым молекулярным весом, в результате чего уровни гистамина в плазме крови мышей снижались почти до нормальных, а уровни тучных клеток, эозинофилов и Т-клеток CD4 и CD8 в ответ на прием арахиса повышались незначительно. После приема



ингибитора PIM1 уменьшались и уровни цитокинных сигнальных молекул, ассоциируемых с аллергиями, – ИЛ 4, 6 и 13 [55].

В обеспечении тесного взаимодействия между врачом, пациентом и обществом важную роль играют программы обучения и поддержки на основе научно разработанных рекомендаций [49]. Больному (или его родителям), у которого в прошлом отмечались системные аллергические реакции на пищевые продукты, объясняют, что их употребление очень опасно и способно привести к смерти. Принимая пищу вне дома, пациент должен всегда выяснять, какие продукты входят в ее состав. Согласно рекомендациям Комитета здоровья школьников Американской академии педиатрии, в каждой школе должны быть лекарственные средства, необходимые для лечения тяжелых анафилактических реакций. Детей старше семи лет следует обучить самостоятельному введению инъекций адреналина [56, 57]. Учителя должны быть осведомлены о заболевании ребенка. Желательно не хранить дома аллергенные продукты. Если это не представляется возможным, на них нужно размещать предупреждающие наклейки. В США и других странах существуют многочисленные организации, которые проводят обучение и оказывают поддержку больным пищевой аллергией [47]. Пациенты должны уметь распознавать скрытые пищевые компоненты в переработанных и технологически обработанных пищевых продуктах [58]. Обработанные продукты могут содержать скрытые белки, например молока, яйца, сои, добавленных для увеличения содержания белка или улучшения вкуса. Арахис и продукты из орехов добавляют с целью увеличения объема продукта, в качестве загустителя и усилителя вкуса (соусы, кондитерские изделия). Кроме того, в технологически обработанных продуктах часто присутствуют другие скрытые белки (казеин и лактоза, полученные из молока, альбумин из яйца). Компоненты

арахиса часто указываются в описании разных продуктов, как пищевых, так и косметических.

В некоторых странах крупные сети супермаркетов представляют списки безаллергенных продуктов, подходящих для людей с определенной пищевой аллергией. Иногда производители продуктов включают в маркировку информацию о возможности даже следовых концентраций аллергенов, попадающих в продукты при их изготовлении (орех или молочные белки). Лица с пищевой аллергией перед употреблением любых продуктов должны ознакомиться с информацией на их упаковке, поскольку возможны перекрестные аллергические реакции [59, 60].

Указанные лица должны предупреждать персонал ресторана или других предприятий общественного питания об имеющейся у них пищевой аллергии и уточнять, содержатся ли непереносимые ими ингредиенты в заказанном блюде. Контаминация аллергенами пищевых продуктов возможна при их приготовлении в общих помещениях или использовании оборудования.

Лицам, страдающим аллергией на яйцо, следует проводить вакцинацию против гриппа после предварительной консультации с лечащим врачом, хотя в целом аллергия к яйцу, как правило, не является противопоказанием к введению вакцины против гриппа, кори и комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи.

Заключение

Пищевая аллергия и анафилаксия являются широко распространенными и потенциально жизнеугрожающими событиями, которые развиваются часто в любом месте, вне больницы и дома. Способность окружения распознать высокий риск их развития и оказать своевременную помощь играет ключевую роль в предотвращении тяжелых фатальных исходов.

Эксперты считают, что многие объекты розничной торговли

и общественного питания не подготовлены к решению проблем пищевой анафилаксии, не имеют достаточных знаний и не готовы решать проблемы пищевой аллергии в случае возникновения острых реакций.

За предприятия общественного питания (столовые, кафе, рестораны, сети быстрого питания с торговлей пищевыми продуктами на вынос) юридически не закреплена обязанность предупредить потенциальных клиентов о содержании аллергенов в своих блюдах.

Необходима организация системы предупредительных мероприятий на всех уровнях. Индивидуальная, семейная профилактика заключается в строгом соблюдении рекомендованных врачом лечебно-профилактических мероприятий. Задача врача-аллерголога – поставить правильный диагноз, оценить риски, предоставить больному информацию о заболевании, разработать план действий, научить правильно вводить инъекции адреналина.

Задача медперсонала образовательных учреждений (ясли, сад, школа) – выявление детей с аллергией, обеспечение доступности лекарств неотложной помощи, овладение навыками оказания неотложной помощи в соответствии с рекомендациями врача и индивидуальным планом, обеспечение условий для индивидуального питания ребенка при пищевой аллергии.

Задача продавцов, поставщиков продуктов питания – расширение компетентности в области пищевой аллергии, внедрение политики и процедур с целью сокращения перекрестного загрязнения пищевых продуктов аллергенными субстанциями, полное предоставление информации клиентам о содержании пищевых аллергенов или возможном перекрестном загрязнении.

Новые модели коммуникации на уровне врача, пациента, его окружения и общества позволяют снизить бремя пищевой аллергии и риск анафилаксии. 🍌



Литература

1. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. 2001. Vol. 56. № 9. P. 813–824.
2. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. № 5. P. 832–836.
3. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 8. P. 1026–1045.
4. Simons F.E., Arduzzo L.R., Bilò M.B. et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 389–399.
5. Simons F.E., Arduzzo L.R., Dimov V. et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 162. № 3. P. 193–204.
6. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Kirkbright S.J., Brown S.G. Anaphylaxis – recognition and management // *Aust. Fam. Physician*. 2012. Vol. 41. № 6. P. 366–370.
8. Simons F.E. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. № 4. P. 625–636.
9. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Горячкина Л.А. и др. Анафилаксия: от экспериментальных исследований Рише к современным клиническим руководствам // *Доктор.ру*. 2011. № 3 (62). С. 7–14.
10. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Горячкина Л.А. и др. Анафилаксия: ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах // *Фарматека*. 2013. № S1. С. 8–16.
11. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014.
12. Lehrer S.B., Ayuso R., Reese G. Current understanding of food allergens // *Ann. NY Acad. Sci.* 2002. Vol. 964. P. 69–85.
13. Rance F., Dutau G. Food Allergy. Expansion Formation et Editions. Paris, France, 2008.
14. Bock S.A., Sampson H.A., Atkins F.M. et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988. Vol. 82. № 6. P. 986–997.
15. Sampson H.A. Update on food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. № 5. P. 805–819.
16. Moriyama T. Diversity of food allergy // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2015. Vol. 61. P. S106–108.
17. Van Loon L.C., Van Strien E.A. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 types proteins // *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 1999. Vol. 55. № 2. P. 85–97.
18. Breiteneder H., Mills C. Structural bioinformatic approaches to understand cross-reactivity // *Mol. Nutr. Food Res.* 2006. Vol. 50. № 7. P. 628–632.
19. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K. et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens // *Allergy*. 2015. Vol. 70. № 9. P. 1079–1090.
20. Колхир П.В., Сидорович О.И., Мартынов А.И. и др. Растительные пищевые аллергены. Интернет-энциклопедия аллергии и болезней иммунитета // www.allergya.ru.
21. Pastorello E.A., D'Ambrosio F.P., Pravettoni V. et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. № 2. Pt. 1. P. 371–377.
22. Rodriguez J., Crespo J.F., Lopez-Rubio A. et al. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. № 1. Pt. 1. P. 183–189.
23. Valenta R., Duchene M., Ebner C. et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens // *J. Exp. Med.* 1992. Vol. 175. № 2. P. 377–385.
24. Van Ree R. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 4. № 3. P. 235–240.
25. Конюкова Н.Г., Пампура А.Н. Свойства и клиническое значение растительных аллергенов // *Российский аллергологический журнал*. 2008. № 6. С. 33–41.
26. Евдокимова Т.А., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. и др. Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности // *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. № 2. С. 6–11.
27. Hauk L. Early peanut introduction and prevention of peanut allergy in high-risk infants: consensus communication // *Am. Fam. Physician*. 2016. Vol. 93. № 1. P. 61–62.
28. Sicherer S.H. Clinical implications of cross-reactive food allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 6. P. 881–890.
29. Di Somma C., Fiore L., di Leonardo A. et al. Cross-reactivity between the major Parietaria allergen and rotavirus VP4 protein // *Allergy*. 2003. Vol. 58. № 6. P. 503–510.
30. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 6. P. S1–58.
31. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 8. P. 1008–1025.
32. Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувишинова Е.Д. и др. Фенотипы пищевой аллергии у детей // *Вопросы питания*. 2016. Т. 85. № 1. С. 75–80.
33. Santos A.F., Lack G. Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010–2012 // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 23. № 8. P. 698–706.
34. Panesar S.S., Javad S., de Silva D. et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review // *Allergy*. 2013. Vol. 68. № 11. P. 1353–1361.
35. Koplin J.J., Mills E.N., Allen K.J. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 15. № 5. P. 409–416.
36. Povesi Dascola C., Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view // *Ital. J. Pediatr.* 2012. Vol. 38. № 43.
37. Ansley L., Bonini M., Delgado L. et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement // *Allergy*. 2015. Vol. 70. № 10. P. 1212–1221.



38. Cianferoni A., Khullar K., Saltzman R. et al. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children // *World Allergy Organ. J.* 2013. Vol. 6. № 1. P. 14.
39. Hofmann S.C., Fischer J., Eriksson C. et al. IgE detection to $\alpha/\beta/\gamma$ -gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 11. P. 1457–1460.
40. Takahashi H., Matsuo H., Chinuki Y. et al. Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. Vol. 42. № 8. P. 1293–1298.
41. Лусс Л.В., Сидорович О.И., Успенская К.С. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии // *Лечащий врач.* 2007. № 4. С. 16–20.
42. Decker W.W., Campbell R.L., Manivannan V. et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. № 6. P. 1161–1165.
43. Wolver S.E., Sun D.R., Commins S.P., Schwartz L.B. A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose-alpha-1,3-galactose found in mammalian meat // *J. Gen. Intern. Med.* 2013. Vol. 28. № 2. P. 322–325.
44. Jerschow E., Lin R.Y., Scaperotti M.M., McGinn A.P. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134. № 6. P. 1318–1328.
45. Lieberman J.A., Sicherer S.H. The diagnosis of food allergy // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 439–443.
46. Werfel T., Ballmer-Weber B., Eigenmann P.A. et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 7. P. 723–728.
47. Muraro A., Halken S., Arshad S.H. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69. № 5. P. 590–601.
48. Global atlas of allergy // www.eaaci.org/resources/global-atlas-of-allergy.html.
49. Muraro A., Agache I., Clark A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community // *Allergy.* 2014. Vol. 69. № 8. P. 1046–1057.
50. Skypala I.J., Venter C., Meyer R. et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy // *Clin. Transl. Allergy.* 2015. Vol. 5. № 7.
51. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S. et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2014. Vol. 69. № 1. P. 76–86.
52. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой // www.pediatr-russia.ru/news/recommend.
53. De Silva D., Geromi M., Halken S. et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review // *Allergy.* 2014. Vol. 69. № 5. P. 581–589.
54. Kemp S.F., Lockey R.F., Simons F.E. et al. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis—a statement of the world allergy organization // *World Allergy Organ. J.* 2008. Vol. 1. Suppl. 7. P. S18–26.
55. Wang M., Okamoto M., Domenico J. et al. Inhibition of Pim1 kinase prevents peanut allergy by enhancing Runx3 expression and suppressing T(H)2 and T(H)17 T-cell differentiation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130. № 4. P. 932–944.
56. Mason V.M., Lyons P. Use of simulation to practice multidisciplinary anaphylaxis management // *Dimens. Crit. Care Nurs.* 2013. Vol. 32. № 6. P. 280–285.
57. Stocker M., Burmester M., Allen M. Optimisation of simulated team training through the application of learning theories: a debate for a conceptual framework // *BMC Med. Educ.* 2014. Vol. 14. № 69.
58. Weaver C.M., Dwyer J., Fulgoni V.L. et al. Processed foods: contributions to nutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 99. № 6. P. 1525–1542.
59. DunnGalvin A., Chan C.H., Crevel R. et al. Precautionary allergen labelling: perspectives from key stakeholder groups // *Allergy.* 2015. Vol. 70. № 9. P. 1039–1051.
60. Muraro A., Hoffmann-Sommergruber K., Holzhauser T. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs // *Allergy.* 2014. Vol. 69. № 11. P. 1464–1472.

Food Anaphylaxis: Problems of the Patient, the Physician, the Community

N.G. Astafyeva¹, I.V. Gamova¹, D.Yu. Kobzev², Ye.N. Udovichenko¹, I.A. Perfilova¹, I.E. Mikhaylova¹

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

² Leeds Trinity University, UK

Contact person: Natalya Grigoryevna Astafyeva, astang@mail.ru

Food allergy is a common allergic reaction in people of all ages, with a high incidence from early childhood to older age groups. The severity of the clinical manifestations can vary, but the most severe life-threatening event may be food anaphylaxis. By delayed recognition by patients and physicians food hypersensitivity and anaphylaxis inadequate treatment of food need exists for the development of unified approach to diagnosis and treatment of this diseases. In order to improve the forecast of food anaphylaxis is necessary to inform the public about the probability of a fatal outcome, use of public prevention measures through accurate labeling of all potentially hazardous components of allergenic foods for their timely detection and prevention of the reception of persons with hypersensitivity.

Key words: food anaphylaxis, adrenaline, management plan, prevention, cross-sensitization, risk groups



Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз

О.С. Бодня

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Бодня, olga-drobik@yandex.ru

В отчете PRACTALL «Фенотипы и эндотипы ринита: диагностика и лечение» изложены подходы к диагностике и лечению ринита с учетом фенотипа/эндотипа. Концепция лечения основана на контроле клинической симптоматики. Классификация на основе фенотипа/эндотипа призвана обеспечить переход к персонализированной медицине в сфере ринита. В статье рассмотрены основные позиции, изложенные в данном документе.

Ключевые слова: инфекционный ринит, хронический риносинусит, неинфекционный неаллергический риносинусит, локальный аллергический ринит, фенотип, эндотип

Общие положения

Ринит – острое или хроническое заболевание слизистой оболочки носа. Это собирательный термин, включающий совокупность симптомов, таких как гиперемия слизистой оболочки носа, затрудненность носового дыхания, насморк (ринорея), чихание, зуд в полости носа, нарушение обоняния, вызванные воспалением, и/или нарушение нормальных функций слизистой оболочки носа.

Ринит характеризуется высокими показателями заболеваемости,

что приводит к значительным экономическим затратам во всем мире [1]. Нельзя недооценивать общее влияние ринита на качество жизни пациентов. Речь прежде всего идет о расстройстве сна, снижении работоспособности и успеваемости в школе, психологических нарушениях [2, 3].

Несмотря на высокую распространенность данной патологии и длительность ее изучения, единого определения и классификации видов ринита не существует. Нет и четких объективных критериев, которые позволили бы

определить форму заболевания и выбрать обоснованный метод лечения.

Ринит может быть различной этиологии. Чаще это инфекционный процесс или аллергическая реакция немедленного типа. Известны и другие триггерные факторы, провоцирующие развитие ринита, например раздражающие вещества, ряд лекарственных средств, гормональный дисбаланс, нейровегетативная дисфункция. В настоящее время актуальна проблема дифференциальной диагностики хронического ринита [4].

Последние десять лет благодаря концепции фенотипирования, основанной на определении подтипа заболевания по его клиническим проявлениям, а также концепции эндотипов, то есть определению подтипа заболевания исходя из патофизиологических механизмов, удалось глубже изучить такие заболевания, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Сегодня назрела острая необходимость упорядочивания имеющихся знаний о разнообразии подтипов ринита.



Опубликованный в 2015 г. отчет PRACTALL «Фенотипы и эндотипы ринита: диагностика и лечение» – результат консенсуса, достигнутого экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии [5]. В отчете PRACTALL описаны фенотипы и эндотипы ринита, представлены подходы к его диагностике и лечению с учетом фенотипа/эндотипа. Концепция лечения основана на контроле клинической картины и охватывает все подтипы ринита. Предложенная классификация на основе фенотипа/эндотипа способствует переходу к стратифицированной и персонализированной медицине в сфере ринита. Документ предназначен для практикующих врачей. Рассмотрим основные позиции, изложенные в нем.

Ринит традиционно подразделяют на три основных клинических фенотипа: аллергический, инфекционный и неаллергический/неинфекционный. У ряда пациентов возможно комбинированное (смешанное) течение. Фенотипы/эндотипы не имеют четких границ, динамичны, способны переходить из одного в другой, что затрудняет четкую систематизацию.

Не исключено, что классификация на основе эндотипов в какой-то мере позволит объяснить вариабельность как клинических проявлений, так и ответа на проводимое лечение. Но до тех пор пока мы не научимся идентифицировать все эндотипы, приводящие к развитию того или иного фенотипа, эту проблему решить не удастся.

Классифицируя ринит на основе фенотипов, можно использовать различные клинические критерии, в частности возраст на момент начала заболевания, тяжесть, внешние проявления заболевания, провоцирующие факторы. Разрабатываются также кластерные подходы. Однако в отличие от концепции фено-

типирования бронхиальной астмы концепция в отношении ринита подлежит доработке [6, 7]. Необходимость проведения и оптимизации именно кластерного анализа обусловлена возрастающим разнообразием выявляемых симптомов ринита. Кроме того, каждая группа пациентов, вероятно, по-разному реагирует на предложенные варианты лечения. В этом смысле перспективные виды лечения не станут исключением.

Фенотипы учитывают:

- ✓ тяжесть заболевания (легкое течение, умеренное/тяжелое, тяжелое сочетанное заболевание верхних дыхательных путей (severe combined upper airway disease, SCUAD)) [8];
- ✓ длительность течения (острое или хроническое, интермиттирующее или персистирующее) [9];
- ✓ временной паттерн (сезонное или круглогодичное);
- ✓ преобладающий симптом (ринорея или заложенность носа) [10];
- ✓ возможность контроля заболевания (поддается/не поддается контролю) [11];
- ✓ пусковой фактор, если известен (аллерген, инфекционный агент, лекарственный препарат и т.д.) [12–14];
- ✓ ответ на специфическое лечение (интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС)) [15].

Дополнительно учитывается коморбидная патология (респираторная аллергия, риноконъюнктивит) или сочетание аллергического ринита и астмы у одного и того же пациента. Фенотипы могут быть идентичны некоторым эндотипам, когда их определение основано на патоморфологических (неаллергический ринит с синдромом эозинофилии (НАРСЭ)) или патофизиологических (аллергический ринит) симптомах. Возможно также выявление соответствующих биомаркеров.

Рассмотрим сравнительно четко определяемые фенотипы, а также их возможное сочетание с тем или иным эндотипом.

Инфекционный ринит

Острый инфекционный ринит (ИР) при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) проявляется заложенностью носа, ринореей, чиханием. Назальные симптомы преобладают на второй-третий день и уменьшаются к пятому дню заболевания. Иногда к ИР присоединяется вторичная бактериальная инфекция [16]. Некоторые заболевания, включая попадание инородного тела в носовые ходы или прободение перегородки носа, перелом носа, предрасполагают к длительному течению инфекционного ринита. В подобных случаях этиология нередко бактериальная. При наличии устойчивых клинических проявлений свыше двух недель можно предположить наличие аллергического ринита (АР).

В клинической практике затруднение вызывает диагностика персистирующих форм АР, обострение которых нередко спровоцировано ОРВИ. Увеличение количества нейтрофилов в анализах крови и отделяемого из носовой полости свидетельствует о присоединении вторичной инфекции.

Высокая частота ОРВИ в детском возрасте, стереотип мышления врача о преимущественно инфекционной природе ринита, невнимательное отношение к признакам атопии затрудняют диагностику АР. Анализ так называемых острых респираторных заболеваний в летний период показал, что они, как правило, протекают с нормальной или субфебрильной температурой тела и нередко типичными риноконъюнктивальными симптомами: слезотечением, светобоязнью, гиперемией склер и век, зудом, ощущением инородного тела в глазах, отеком век, ринореей, затрудненным носовым дыханием, умеренной интоксикацией. При дальнейшем обследовании выявляют сенсibilизацию к пыльце деревьев, трав. Вместе с тем АР требует дифференциации с хроническим инфекционным ринитом, при котором также



имеет место затруднение носового дыхания, однако наблюдается слизисто-гнойное с зеленоватым оттенком отделяемое из носа.

Другой формой ИР является грибковый риносинусит. Это заболевание включает различные подтипы, в том числе инвазивные (острый инвазивный, гранулематозный инвазивный и хронический инвазивный) и неинвазивные (сапрофитная грибковая инвазия, грибковый ринит с шаровидной аспергилломой и эозинофильный грибковый риносинусит, разновидностью которого является аллергический грибковый риносинусит) [17].

Аллергический грибковый риносинусит первоначально развивается в молодом возрасте у пациентов с атопией. Причем одновременно с возникновением данного заболевания возрастает риск назальных полипов. При обследовании выявляют положительные кожные тесты на грибковые аллергены и повышение уровня общего иммуноглобулина (Ig) класса E и аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке. В слизистой оболочке пазух носа обнаруживают характерное эозинофильное воспаление с заполнением синусов слизистым секретом (вязким, эозинофильным, с грибковыми частичками и кристаллами Шарко – Лейдена). Аллергический грибковый риносинусит более чем в 50% случаев протекает как одностороннее поражение пазух носа. Нередко у больных с подобной патологией развивается бронхиальная астма.

Хронический риносинусит

Под хроническим риносинуситом (ХРС) понимают воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух на протяжении более чем 12 недель. В зависимости от локализации воспаления его называют гайморитом (воспаление верхнечелюстной пазухи), этмоидитом (воспаление решетчатого лабиринта), фронтитом (воспаление лобной пазухи) или сфеноидитом (воспаление пазух клиновидной кости).

Фенотип ХРС подразделяют на ХРС без полипов (CRSsNP) и ХРС с полипами в носу (CRSwNP) [18]. В основе некоторых форм ХРС может лежать ответ на хроническую бактериальную инфекцию суперантигеном (главным образом *Staphylococcus aureus*), что определяет особый эндотип заболевания [11]. Потенциальная роль биологических пленок *S. aureus* в патогенезе ХРС в настоящее время изучается [19].

В целях диагностики бактериального синусита прежде всего следует оценивать клинические проявления заболевания: при бактериальном процессе отсутствуют симптомы раздражения – зуд и чихание. Основная симптоматика связана со слизисто-гнойными выделениями (возможны односторонние поражения, что исключено при аллергическом воспалении), болями ощущениями в проекции пораженной пазухи, повышением температуры и т.д. Следует оценивать и сроки течения процесса: бактериальное воспаление (острое или рецидивирующее) не может длиться недели и месяцы. У ряда больных возникает необходимость дифференцировать АР от полипозного риносинусита в связи с жалобами на наличие выраженной обструкции носа. Отличить АР от полипоза носа помогают данные анамнеза, аллергодиагностики и выявление характерных для полипоза изменений при эндоскопическом исследовании. Не стоит забывать, что у части пациентов с АР развивается хронический полипозный риносинусит, что демонстрирует динамическое перекрытие фенотипов.

Неинфекционный неаллергический ринит

Неинфекционный неаллергический ринит (ННАР) – гетерогенная группа назальных патологических состояний с симптомами ринита. ННАР подразделяется на следующие субфенотипы:

- лекарственный ринит;
- ринит, связанный с приемом пищи;

- гормон-индуцированный ринит;
- сенильный ринит;
- атрофический ринит;
- идиопатический ринит (вазомоторный).

По данным разных исследователей, в целом примерно половина взрослых пациентов с ринитом (20–70%) рассматриваются как больные ННАР [20–22]. Диагностика проводится на основании анамнеза заболевания с исключением эндоназальной инфекции и признаков аллергической сенсibilизации.

Неаллергический ринит с синдромом эозинофилии

Неаллергический ринит с синдромом эозинофилии характеризуется наличием выраженной назальной эозинофилии, отсутствием положительного аллергологического анамнеза, отрицательными результатами кожного тестирования. В клинической картине отмечают персистирующие симптомы ринита, слабо выраженное чихание и зуд, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами (АГП), хороший эффект при использовании ИнГКС. Повышенное содержание эозинофилов в анализе крови и назальном секрете позволяет выделить среди больных неаллергическим ринитом тех, у кого заболевание обусловлено нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты. У таких пациентов ринит часто служит предвестником развития аспириновой триады – тяжелого полипозного риносинусита, бронхиальной астмы и непереносимости аспирина.

Локальный аллергический ринит

Локальный (местный) аллергический ринит (ЛАР) – особый эндотип ринита, характеризующийся клинической симптоматикой, аналогичной таковой АР. Между тем аллергенспецифические IgE удается выявить лишь локально,



в носовой полости, в отсутствие системного аллергического ответа. В ряде исследований выдвигалось предположение, что ЛАР – ранний этап АР [23]. Однако результаты недавнего клинического исследования с пятилетним сроком наблюдения за пациентами показали, что ЛАР не переходит в АР [24]. Иммунологическими характеристиками ЛАР являются наличие местного Th₂-воспалительного ответа в результате выработки в полости носа специфических IgE [23] и скопление в ней эозинофилов, базофилов, тучных клеток и CD3+/CD4+ Т-клеток [24–26]. Активация тучных клеток, эозинофилов, синтез специфического IgE потенцируются локально, что подтверждается немедленной реакцией на назальный провокационный тест и сопровождается увеличением продукции триптазы, эозинофильного катионного протеина и антител к специфическому IgE в назальном секрете [24].

Установлена корреляция нарастания уровня триптазы с появлением и выраженностью назальных симптомов (зуд, чихание). Больные ЛАР отмечают те же симптомы ринита, что и пациенты с обычным классическим АР: ринореею, чихание, зуд в носу и заложенность носа. Эти симптомы, развивающиеся, как правило, во взрослом возрасте, могут носить круглогодичный или сезонный характер. Следовательно, по отношению к ЛАР применима классификация, используемая при обычном АР. В зависимости от вида аллергена ЛАР может быть круглогодичным и сезонным, а в зависимости от длительности симптомов – интермиттирующим и персистирующим [5].

Большинство пациентов с ЛАР отмечают среднетяжелые симптомы, сопровождающиеся в 25–57% случаев проявлениями конъюнктивита [23]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки механизмов, лежащих в основе этого заболевания, и изучения его распространенности в разных странах. Назальный провокационный тест с аллергеном и опре-

деление специфических IgE в полости носа составляют основу диагностики ЛАР [27].

Исследование жидкости назального лаважа представляет собой неинвазивную методику, позволяющую оценить клеточный состав, маркеры воспаления и ряд иммунологических показателей. Определение специфических IgE в жидкости назального лаважа, особенно после естественной или искусственной провокации аллергеном, служит полезным инструментом диагностики локальной сенсibilизации. Этот диагностический тест *in vitro* характеризуется высокой специфичностью и низкой чувствительностью (22–40%), что обусловлено прежде всего эффектом разведения [28]. Назальный провокационный тест с аллергеном более чувствителен по сравнению с определением специфических IgE, триптазы и эозинофильного катионного белка в назальной слизистой оболочке [26–28].

Таким образом, положительный провокационный назальный тест с аллергеном у пациентов, имеющих соответствующие данные анамнеза и клинические проявления, позволяет диагностировать ЛАР. При ЛАР эффективны ИнГКС и пероральные АГП. В ходе недавнего исследования с применением специфической иммунотерапии были получены обнадеживающие результаты [5, 29].

Профессиональный ринит

Эта форма ринита развивается вследствие воздействия на рабочем месте переносимых по воздуху агентов. В зависимости от природы последних профессиональный ринит классифицируют [5]:

- 1) на неаллергический:
 - ✓ вызываемый раздражителями (связанный с нейтрофильным назальным воспалением, предположительно нейрогенной природы);
 - ✓ коррозивный (обусловлен воздействием высоких концентраций токсичных химических газов с последующим диффузным поражением назальной слизистой);

2) аллергический, вызываемый агентами с высоким молекулярным весом.

Профессиональный аллергический ринит опосредован выработкой IgE. Для него характерно эозинофильное воспаление слизистой. В то же время ринит, вызываемый низкомолекулярными агентами, включает эндотип с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной адаптивной иммунной реакцией.

Аллергический ринит

Аллергический ринит – это хроническое заболевание, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа. АР проявляется четырьмя основными симптомами: выделениями из носа, затруднением носового дыхания, чиханием и жжением в полости носа. Данные симптомы носят обратимый характер: после прекращения экспозиции аллергенов или под воздействием лечения они исчезают. В отличие от фенотипа и эндотипа любой другой формы ринита патофизиологические аспекты АР описаны и изучены лучше [30]. Субфенотипы АР по временному паттерну традиционно подразделяют на группы с сезонным и круглогодичным течением. Выделяют также сенсibilизацию к соответствующим сезонным или круглогодично присутствующим аллергенам, проявляющуюся соответствующей симптоматикой [5]. Классификация ARIA по длительности персистирования симптомов (интермиттирующие или персистирующие), а также по тяжести в зависимости от степени влияния на качество жизни (легкое или умеренное/тяжелое течение) стала попыткой классифицировать фенотипы АР [9]. Предложенные границы для определения персистирующего ринита (четыре дня в неделю и четыре недели подряд в году) были апробированы в широкой когорте больных [31]. Обе классификации фенотипов (сезонный или кругло-



Таблица 1. Сопутствующие заболевания и осложнения аллергического ринита

Сопутствующие заболевания и осложнения АР	Встречаемость у взрослых	Встречаемость у детей
Прогрессирование АР с развитием астмы	√	√
Обострения бронхиальной астмы	√	√
Отклонения в формировании лицевого черепа		√
Гипосмия (нарушение обоняния)	√	√
Протрузия (выступание вперед) резцов		√
Аномалия прикуса (перекрестная окклюзия, высокий свод неба)		√
Полипы в носу	√	?
Экссудативный отит	√	√
Синусит	√	√
Нарушения сна	√	√

Примечание. √ – возможно, ? – неясно.

годичный и интермиттирующий или персистирующий) имеют как преимущества, так и недостатки и могут быть полезны в клинической практике. Еще один временной фенотип «эпизодический ринит» обусловлен, видимо, спорадическим воздействием соответствующего аллергена, вызывающего определенную реакцию [5].

Факторы риска развития аллергического ринита

Таковыми являются:

- ✓ семейная история атопии;
- ✓ курение матери как во время беременности, так и в течение первого года жизни ребенка;
- ✓ рождение ребенка в период поллинииции;
- ✓ мужской пол;
- ✓ первенец в семье;
- ✓ раннее искусственное вскармливание;
- ✓ раннее употребление антибиотиков;
- ✓ высокая экспозиция бытовых аллергенов (клеща домашней пыли);
- ✓ уровень общего IgE >100 МЕ/мл в первые шесть лет жизни.

Факторы, снижающие риск развития аллергического ринита

К ним относятся:

- ✓ наличие в семье старших братьев или сестер;
- ✓ контакт с присутствующими во внешней среде возбудителями инфекций, в частности возбудителем гепатита А, микобактериями, токсоплазмой;

- ✓ раннее начало посещения яслей или детского сада.

Триггерные факторы аллергического ринита

К триггерным факторам причисляют:

- ✓ атмосферные загрязняющие вещества, в частности выхлопные газы, озон, оксиды азота, диоксид серы;
- ✓ продукты дизельного топлива, способные увеличивать выработку IgE и усиливать аллергическое воспаление;
- ✓ поллютанты помещений: газообразные продукты, прежде всего табачный дым.

Аллергический ринит не следует рассматривать как легкое безобидное заболевание. АР не только влияет на качество жизни больных, но и является предвестником и предрасполагающим фактором развития более тяжелых, нередко приводящих к инвалидизации заболеваний (табл. 1).

Диагностика и определение фенотипа ринита

В большинстве случаев диагностика ринита на основе клинической симптоматики сложностей не вызывает. Но определение конкретного фенотипа может вызвать затруднение.

Для диагностики фенотипа ринита следует опираться на данные анамнеза, объективного обследования и лабораторные исследования.

Медицинский анамнез

Присутствие в истории заболевания коморбидной atopической патологии и частая повторяемость приступов чихания и зуда свидетельствуют о диагнозе АР (табл. 2). ЛАР имеет ту же симптоматику и типичные временные паттерны, что и АР, и нередко сопровождается характерными сопутствующими заболеваниями. Данные анамнеза, уклады- вающиеся в картину ННАР, могут включать заложенность носа и ринорею без зуда и чихания, курение, гормональный дисбаланс, корреляцию с использованием лекарственных препаратов, отсутствие связи с воздействием аллергенов, отсутствие атопии в семейном анамнезе. Однако фенотипирование по данным одного только клинического анамнеза не рекомендовано, поскольку для фенотипов ринита характерна взаимная перекрестная симптоматика [5].

Объективное обследование

Выявляемая типичная картина аллергической слизистой оболочки носа наряду с наличием в анамнезе сообщений о реакции на воздействие аллергенов свидетельствует в пользу диагноза АР (табл. 2), хотя такие признаки и неспецифичны. Дополнительно рекомендуется выполнять переднюю риноскопию и/или эндоскопию, поскольку эти методы позволяют выявить патологию слизистой оболочки или отклонения в анатомическом строении носа (например, анатомическую патологию перегородки, гипертрофию аденоидов или носовой перегородки, носовые опухоли/травмы/инородные тела, полипы, гранулемы) и/или признаки, указывающие на явный фенотип/эндотип ринита (табл. 2) [32].

Исследования *in vivo/in vitro*

Верифицированный диагноз АР можно поставить только после специфического аллергологического обследования, которое служит дифференциально-диагностическим приемом в отно-



шении неаллергического ринита. Для установления диагноза АР используются следующие методы обследования: аллергологический анамнез, кожные аллергологические диагностические пробы, при необходимости определение уровня специфических IgE-антител, аллергологические провокационные пробы со специфическими антигенами, анализ назального секрета и содержания синусов, риноскопия, функциональные, лабораторные и рентгенологические исследования [33]. Назальный провокационный тест с предполагаемым причинно-значимым аллергеном

может также идентифицировать пациентов с ЛАР [27, 34], хотя в настоящее время необходимы дальнейшие исследования для определения четких диагностических количественных критериев. При некоторых разновидностях профессионального ринита существенную диагностическую помощь может оказать провокация предполагаемым агентом [35]. Провокационные назальные тесты признаны золотым стандартом диагностики профессионального ринита и обычно выполняются в клинических условиях с имитацией воздействия окружающей среды дозозависимым способом. Вместе с тем эти тесты можно выполнять и на рабочем месте. В целом основным показанием к проведению провокационных назальных тестов с аллергенами является необходимость продемонстрировать этиологическую роль аллергена, идентифицировать клинически значимые аллергены у полисенсibilизированных пациентов, оценить эффекты проводимого лечения и роль профессиональных аллергенов. Однако из-за отсутствия общепринятых диагностических пороговых величин результаты часто трудно интерпретировать. Именно поэтому

может также идентифицировать пациентов с ЛАР [27, 34], хотя в настоящее время необходимы дальнейшие исследования для определения четких диагностических количественных критериев. При некоторых разновидностях профессионального ринита существенную диагностическую помощь может оказать провокация предполагаемым агентом [35]. Провокационные назальные тесты признаны золотым стандартом диагностики профессионального ринита и обычно выполняются в клинических условиях с имитацией воздействия окружающей среды дозозависимым способом. Вместе с тем эти тесты можно выполнять и на рабочем месте. В целом основным показанием к проведению провокационных назальных тестов с аллергенами является необходимость продемонстрировать этиологическую роль аллергена, идентифицировать клинически значимые аллергены у полисенсibilизированных пациентов, оценить эффекты проводимого лечения и роль профессиональных аллергенов. Однако из-за отсутствия общепринятых диагностических пороговых величин результаты часто трудно интерпретировать. Именно поэтому

Таблица 2. Диагностическое значение клинических признаков для различных фенотипов ринита

Фенотип	Медицинский анамнез	Физикальное обследование	Исследования <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>
Аллергический ринит	Симптомы: заложенность носа, ринорея, чихание и зуд Сезонность симптоматики, преобладание чихания и зуда Атопические заболевания в семейном анамнезе Раннее начало (< 20 лет) Сопутствующие заболевания: аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, астма, пищевая аллергия, синдром ночного апноэ	Аллергические темные круги: темная пигментация периорбитальных участков кожи Линии Моргана: складки нижнего века Аллергические складки: горизонтальные морщинки возле кончика носа Готическая арка: сужение твердого неба Слизистая оболочка: бледность, отек, гиперемия, явные выделения в стадии обострения. При асимптоматическом течении возможно отсутствие видимых признаков	Кожные пробы с неинфекционными аллергенами Определение специфических IgE-антител Мазки из полости носа на наличие эозинофилии (> 10%) (не является рутинным методом, результаты неспецифичны)
Локальный аллергический ринит	Симптомы: ринорея (водянистые выделения), зуд, заложенность, чихание Раннее начало Положительный атопический анамнез Частое сочетание с конъюнктивитом и астмой	Отсутствие клинических/эндоскопических признаков риносинусита	Мазки из носа на эозинофилию (не используется как рутинный метод; неспецифичен) Положительный провокационный назальный тест с аллергеном и/или специфическими IgE и триптазой в носовых смывах (не является рутинным методом)
Неаллергический ринит и инфекционный риносинусит	ИР и пищевой ринит: чихание, зуд, поражения глаз не характерны CRSwNP и атрофический ринит: часто сопровождается гипосмией/аносмией Хронический риносинусит: нередко головная боль и боль лицевых нервов CRSwNP и ИР: обычно начало во взрослом возрасте Пищевой ринит: может развиваться в любом возрасте Гормональный ринит (ринит беременных): застой в сосудах слизистой оболочки в последние шесть недель беременности и первые две недели после родов НАРСЭ: ухудшение симптомов при приеме аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов, сопутствующая астма	Атрофический ринит: атрофированная слизистая оболочка, дурной запах, корки, значительное переполнение и застой в сосудах при парадоксальном отсутствии заложенности носа Хронический риносинусит: полипы и/или слизисто-гнойные выделения из носа, отек, механическая заложенность носа Эндоскопически могут определяться полипы НАРСЭ: эндоскопически определяются полипы	Хронический риносинусит: если эндоскопическая картина неясна, условием для диагностики хронического риносинусита являются соответствующие признаки по результатам компьютерной томографии Атрофический ринит и риносинусит: объективная и субъективная оценка обоняния НАРСЭ: назальная эозинофилия, отсутствие положительного аллергологического анамнеза, отрицательный результат кожного тестирования



Таблица 3. Практическая оценка контроля ринита

Критерии контроля ринита	Контролируемый
Симптоматика	Отсутствие клинической симптоматики (заложенности носа, ринореи, чихания, зуда, стекания отделяемого по задней стенке глотки)
Качество жизни	Отсутствие нарушений сна Отсутствие ухудшений повседневной жизни (учеба/работа, досуг)
Объективные показатели	Нормальные показатели пикового инспираторного воздушного потока Нормальные результаты пробы с закрытым ртом* Показатели объективных проб для оценки открытости носовых ходов в пределах нормы (если доступны)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Критерии относятся к последним четырем неделям до проведения консультации ✓ Необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострение может повлиять на эффективность контроля ринита ✓ Потребность в повышенном использовании симптоматических лекарственных препаратов указывает на отсутствие контроля ✓ Любое отклонение от этих критериев указывает на отсутствие контроля и необходимость перехода к следующему этапу алгоритма лечения ✓ Клиническая оценка должна учитывать длительность отсутствия симптоматики до возвращения лечения на предыдущий этап алгоритма 	

* Пациента просят закрыть рот и в течение 30 секунд дышать только носом.

такие тесты выполняют главным образом в специализированных центрах врачи-аллергологи.

Чтобы исключить диагноз риносинусита, проводят рентгенологическое исследование придаточных пазух носа. Возможно выполнение назальной эндоскопии и компьютерной томографии. Бактериологический анализ образцов из носовой полости и пазух носа в качестве рутинного метода при диагностическом обследовании на ринит и/или риносинусит не рекомендуется, поскольку клиническое значение обнаруживаемых при этом микроорганизмов обычно неизвестно. Оценка степени назальной обструкции выполняется с помощью ряда объективных методов (определение пиковой скорости инспирационного назального потока, риноманометрия, акустическая ринометрия и проч.). Все они имеют свои преимущества и недостатки.

Лечение

Лечение ринита включает фармакологический и нефармакологический компонент и сводится к исключению триггерных факторов, обучению пациентов специфической иммунотерапии аллергенами и хирургическому вмешательству по показаниям. Лечение можно стратифициро-

вать на основании конкретного для каждого пациента фенотипа. Для оценки результатов лечения и упрощения мониторинга заболевания используется так называемый контроль ринита (табл. 3).

Несмотря на то что контроль ринита означает главным образом отсутствие симптоматики, в настоящее время единое точное определение этого понятия отсутствует, ведь выявление симптомов зависит от используемых методов (баллы по системе CARAT, RCAT, VAS для полной оценки назальных симптомов) [36–39]. Тем не менее использование понятия контроля представляется весьма перспективным для рутинного лечения ринита. В отличие от концепта тяжести понятия «контроль» может применяться к пациентам, уже получающим терапию [40].

Следует отметить, что необходимость увеличения потребности в использовании деконгестантов для купирования симптомов тоже свидетельствует об отсутствии контроля. Наконец, наличие сопутствующих заболеваний при рините способно нарушать контроль ринита, поскольку от 10 до 40% больных ринитом страдают одновременно астмой. У многих из них наблюдается синдром

ночного апноэ. Тяжесть и контроль перечисленных заболеваний скорее всего связаны с тяжестью и контролем ринита.

Подход, предусматривающий оценку контроля, должен стать практическим руководством в клинических условиях для всех пациентов с ринитом независимо от фенотипа и эндотипа и дополнить валидизированные инструменты оценки контроля ринита. Поэтапное лечение аллергического ринита, основанное на концепции контроля, представлено на рисунке. В принципе этот алгоритм можно использовать и при лечении других фенотипов ринита, но на данном этапе такой подход преждевременный, поскольку наше понимание механизмов и методов лечения ННАР и его субфенотипов и эндотипов пока весьма ограничено.

Контроль факторов внешней среды и информирование пациентов

В зависимости от конкретного фенотипа ринита термин «элиминация» может означать меры по контролю внешних воздействий (при АР, ринитах, вызываемых раздражителями, и идиопатическом рините), воздержание от определенных видов пищи (при пищевом рините), отказ от ряда лекарственных препаратов (при лекарственном рините) и/или внесение изменений в образ жизни/организацию рабочего места (при профессиональном рините).

При большинстве фенотипов ринита следует исключить контакт с распространяемыми по воздуху раздражителями, такими как диоксид серы и диоксид азота, особенно взвешенные аэрозольные частицы, табачный дым, летучие органические соединения.

В случае идиопатического ринита следует исключить выявленные индивидуальные триггеры, провоцирующие его развитие.

При профессиональном рините могут быть целесообразны изменения на рабочем месте и использование защитной маски, что позволит из-



бежать полной изоляции пациента от рабочей окружающей среды.

При АР эффективны рекомендуемые аллергологами разносторонние элиминационные мероприятия в жилом помещении, школе или на рабочем месте.

Фармакотерапия

Лекарственные средства имеют различные показания и разную эффективность для лечения определенных фенотипов ринита.

Препараты для контроля заболевания

Интраназальные глюкокортикостероиды – краеугольный камень лечения АР. Как уже отмечалось, ИнГКС превосходно дополняют комбинацию перорального приема H_1 -антигистаминных средств и антагонистов лейкотриенового рецептора [41, 42] либо каждого из этих препаратов в отдельности [42–44]. Современные ИнГКС безопасны при приеме в рекомендуемых дозах для взрослых и детей [45]. Они могут быть также эффективны в лечении НАРСЭ за счет лежащего в его основе эозинофильного воспаления (правда, это пока окончательно не доказано) и в лечении

ХРС в отсутствие полипов [46], хотя данная группа безусловно показана при фенотипе ХРС с полипами [47].

Некоторые данные не позволяют сделать окончательных выводов, но свидетельствуют о том, что ИнГКС подходят для лечения лекарственного ринита, рефрактерного к отмене сосудосуживающего препарата, вызвавшего заболевание [48].

Продемонстрировали эффективность ИнГКС при ЛАР [29].

ИнГКС чаще применяются при АР. Обладая мощными противовоспалительными свойствами, они непосредственно воздействуют на патофизиологические процессы при АР, изменяя их.

В эксперименте при выполнении назального провокационного теста предварительное лечение ИнГКС способствовало значительному снижению медиаторов и цитокинов наряду со значительным торможением активации секреции базофилов, эозинофилов, нейтрофилов и мононуклеарных клеток в полости носа. ИнГКС также уменьшали специфическую назальную реактивность при последующих контактах с антигеном [37].

Кроме того, использование этой группы препаратов при сезонном АР приводит к уменьшению числа воспалительных клеток и цитокинов в слизистой оболочке полости носа и объема назального секрета пациентов с АР.

Плацебоконтролируемые клинические исследования демонстрируют эффективность ИнГКС как средства уменьшения назальной симптоматики, включая чихание, ощущение зуда в носу, ринорею и заложенность носа у детей и взрослых с АР. Снижая выраженность назальной симптоматики, ИнГКС значительно улучшают качество жизни и сон пациентов с АР. Вместе с тем ИнГКС рекомендуется принимать на постоянной основе. Это эффективнее эпизодического использования [5].

Если считать предшествующую применению ИнГКС терапию неэффективной, начало действия препаратов этого класса приходится на период от 3–5 до 36 часов после приема первой дозы.

Как показали результаты клинического исследования, клинический эффект, достигнутый после первого приема препарата, сохранялся на протяжении всего периода исследования. Основываясь

Иммунотерапия

Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)

Фармакотерапия для контроля симптомов

1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные интраназальные кромоны антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> интраназальные ГКС (предпочтительно) оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР) Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии

Препараты скорой помощи

- Деконгестанты (интраназальные/оральные)
- Антихолинергики

Оральные ГКС

Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step-up) терапию

Рисунок. Ступенчатая терапия аллергического ринита, основанная на контроле симптомов

**Мометазона фуруат: фармакодинамика**

Мометазона фуруат является синтетическим глюкокортикостероидом для местного применения. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, что обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и соответственно угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, приводит к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. Уменьшает воспаление за счет снижения образования субстанции хемотаксиса (влияние на поздние реакции аллергии), тормозит развитие немедленной аллергической реакции (обусловлено торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления)

на приведенных данных, можно предположить, что эффект от применения препарата будет достигнут через неделю терапии. Если в течение этого периода никакого действия не наблюдается, лечение следует расценивать как неэффективное [49].

Мометазона фуруат назальный спрей (Назонекс®) имеет самые широкие показания среди всех препаратов ИнГКС, зарегистрированных в нашей стране:

- сезонный и круглогодичный АР у взрослых, подростков и детей с двухлетнего возраста;
- острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в том числе пожилого возраста) и подростков с 12 лет – в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками;
- профилактическое лечение сезонного АР среднетяжелого/тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за две – четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления);
- полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет);
- острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными сим-

птомами без признаков бактериальной инфекции.

Результаты многочисленных контролируемых клинических исследований мометазона фуруата продемонстрировали его высокую эффективность и преимущество перед системными и топическими АГП в лечении АР. Назонекс® начинает действовать уже через 7–11 часов после приема первой дозы. Применение Назонекса один раз в сутки позволяет контролировать симптомы АР (уменьшает заложенность носа, снижает выраженность других сопровождающих АР симптомов, в том числе со стороны глаз) в течение 24 часов у пациентов в возрасте двух лет и старше. При длительном использовании Назонекса его эффективность не снижается. Препарат не вызывает сухость слизистой оболочки носа, поскольку содержит увлажнитель. При длительном применении Назонекс® способствует восстановлению гистологической структуры слизистой оболочки носа до нормы. Мометазона фуруат (Назонекс®), беклометазон (Альдецин) и будесонид (Тафен назаль) – три топических ГКС, в инструкции которых предусмотрены показания к применению при хроническом полипозном риносинусите (ХПР). Использование ИнГКС при ХПР позволяет снизить клиническую

симптоматику, включая ощущение заложенности носа и нарушение обоняния, уменьшить размеры полипов, улучшить исходы операции и вероятность рецидива после оперативного лечения. Однако профиль безопасности ИнГКС определяется его биодоступностью, которая зависит от попадания вещества в системный кровоток с поверхности слизистой оболочки носа, объема абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте и выраженности эффекта первого прохождения через печень, благодаря чему в системный кровоток поступают уже неактивные метаболиты.

На фоне применения ИнГКС с низкой биодоступностью сводится к минимуму общее системное воздействие. Из трех названных топических ГКС мометазона фуруат обладает доказанной минимальной биодоступностью – менее 1% (будесонид – 31%, беклометазон – 44%) [50]. Крайне низкая биодоступность (< 1%) обуславливает отсутствие системного действия даже при 20-кратном увеличении дозы (по оценке утреннего уровня кортизола сыворотки крови и АUC 0–24 свободного кортизола в моче после однократного введения мометазона фуруата в дозе до 4000 мкг однократно). Доказанный профиль безопасности определяет возможность применения Назонекса у пациентов разного возраста – как у взрослых (в том числе у пациентов старческого возраста), так и у детей с двух лет. Согласно инструкции, ИнГКС мометазона фуруат можно использовать в качестве препарата превентивной терапии у пациентов с сезонными проявлениями АР. Целесообразность стратегии предсезонной профилактики ИнГКС мометазона фуруатом (Назонекс®) убедительно продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Пациенты, применявшие интраназально мометазона фуруат за три недели до клинически значимой концентрации пыльцы японского кедр в воздухе, имели меньшую выраженность симптомов полли-



ноза и не отмечали обострения ринита и конъюнктивита в дни максимальной концентрации пыльцы по сравнению с больными, получавшими плацебо, и теми, кто начал лечение мометазона фуоратом с момента появления клинических симптомов.

ИнГКС и другие препараты, используемые при сезонном АР (антигистаминные, антилейкотриеновые), целесообразно отменять спустя две – четыре недели после окончания сезона пыления. Это связано с наличием аллергического воспаления в слизистой оболочке носа в течение указанного периода и другого феномена – эффекта прайминга. Последний описан J.T. Connell еще в 1968 г. и по сути заключается в формировании специфической и неспецифической назальной гиперреактивности в результате множественных повторных контактов с аллергеном и развития аллергического воспаления [50, 51].

Пероральные АГП. Пероральные АГП первого поколения сегодня не рекомендуются к применению для лечения АР [5, 9]. Целесообразным считается использование АГП второго поколения с выраженной избирательностью к H_1 -рецептору, слабой антихолинергической активностью, минимальным седативным действием, быстрым началом и длительным периодом полувыведения из организма. Они также характеризуются определенными противовоспалительными свойствами и не вызывают тахифилаксии [52]. Пероральные АГП эффективны при АР, хотя и оказывают менее мощное, чем ИнГКС, действие, и, вероятно, приносят ограниченную дополнительную пользу при сочетании с ними.

В исследовании зафиксирован аддитивный эффект совместного назначения пероральных АГП и ИнГКС при НАРСЭ [53]. Однако такая схема нуждается в дальнейшем изучении. АГП второго поколения ограниченно эффективны при лечении идиопатического ринита [13]. Отсутствуют убедительные данные о пользе назначения АГП первого поколения при ИР, несмотря на наличие у них опре-

деленной антихолинергической активности, которая теоретически должна подавлять ринорею, обусловленную воздействием нервной системы [22].

Интраназальные АГП как антагонисты H_1 -рецепторов оказывают местное противовоспалительное действие, эффективны при заложенности носа и характеризуются быстрым началом действия. Азеластин и олопатадин не менее, если не более, активны, чем пероральные АГП, при АР [54, 55], хотя и уступают ИнГКС [56]. Интраназальные АГП могут также оказаться полезными в лечении профессионального ринита [57]. Возможные подходы к лечению ННАР в настоящее время находятся в стадии исследования, хотя азеластин зарегистрирован для лечения идиопатического (вазомоторного) ринита [58].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Монтелукаст обладает эффективностью, сравнимой с таковой пероральных АГП (обычно сравнение проводят с лоратадином), а при его сочетании с пероральными АГП не исключен незначительный аддитивный эффект [59]. У пациентов с ринитом и астмой (то есть у подавляющего большинства пациентов, страдающих аллергической астмой) монтелукаст может стать лучшим вариантом лечения по сравнению с АГП вследствие его способности воздействовать на оба патологических состояния [60, 61]. Монтелукаст имеет очень хороший профиль безопасности. Лейкотриеновые модификаторы могут быть полезны в качестве вспомогательной терапии [62] или самостоятельного применения [63] при назальных полипах. Они могут использоваться для контроля назальных симптомов при НАРСЭ. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Симптоматические лекарственные препараты

Интраназальные деконгестанты. К ним относятся сосудосуживающие симпатомиметики (альфа-адренергические агонисты, напри-

мер фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин). Эти препараты можно использовать в качестве симптоматических средств при любом фенотипе ринита с заложенностью носа в качестве основного симптома. Они не оказывают антиаллергического или противовоспалительного действия и не устраняют зуд, чихание и выделения из носа. Важный момент: интраназальные деконгестанты не рекомендуются использовать длительными курсами, поскольку у значительного числа пациентов уже через три дня от начала лечения может развиться толерантность к препаратам и/или медикаментозный ринит [52]. Имеются данные об их безопасном применении до четырех недель, особенно в сочетании с назальными ГКС [64]. Тем не менее рекомендуемый срок использования данных препаратов – не более пяти – десяти дней [9].

Интраназальные антихолинергические препараты. Если ведущим симптомом ринита является ринорея, следует подумать о назначении ипратропиума бромида – препарата антимиускаринового ряда. Этот фармацевтический класс веществ малоэффективен в контроле чихания и заложенности носа [52], но высокоэффективен в контроле ринореи при ринитах большинства фенотипов с усиленной носовой секрецией. Ипратропиума бромид может быть полезным для эндотипов нейрогенного ринита, включая ринит пожилых, идиопатический ринит с преобладанием ринореи [65], при пищевом рините [66], в лечении нейрогенного компонента острого вирусного риносинусита [65]. Ипратропиума бромид не вызывает толерантности и в рекомендованных дозах редко вызывает местные нежелательные явления. Общие побочные эффекты минимальны. Он обладает аддитивным лечебным действием при одновременном использовании с пероральными АГП и ИнГКС без увеличения при этом риска развития нежелательных явлений [65].



Пероральные ГКС. Это «препараты отчаяния», крайняя мера. Их следует использовать непродолжительный период при наличии симптомов, не поддающихся купированию другими адекватными способами. Короткий прием пероральных ГКС способен разрешить тяжелые, не поддающиеся коррекции симптомы АР [67]. Пероральные ГКС могут быть также эффективны при хроническом риносинусите с назальными полипами [68], возможно, в составе схем, включающих ИнГКС [67].

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – эффективный способ лечения АР [9]. Между тем в настоящее время АСИТ используется недостаточно активно [69]. Этот способ терапии подходит

для взрослых и детей и способен приводить к ремиссии, которая, как правило, сохраняется в течение многих лет после прекращения лечения [5, 69].

Кроме того, АСИТ может быть эффективной при астме и аллергическом риноконъюнктивите и предупреждать развитие сенсибилизации к новым аллергенам и развитие астмы.

Заключение

Хронический ринит широко распространен во всем мире. Это заболевание значительно влияет на качество жизни пациентов, имеет высокую коморбидность, характеризуется существенным экономическим бременем.

Важность идентификации различных фенотипов одного и того же заболевания известна как в клиническом, так и в исследо-

вательском контексте. Но к пониманию значимости классификации, основанной на эндотипах, пришли недавно. В этом контексте ринит предстает как заболевание с многообразной клинической картиной и с еще большим разнообразием патофизиологических механизмов, лежащих в его основе.

Разобраться в хитросплетениях и взаимных наложениях всех деталей этого заболевания – значит облегчить разработку оптимальных подходов к диагностике и лечению этого столь распространенного заболевания.

Новая парадигма АР, основанная на контроле клинической симптоматики, в какой-то степени дополняет классификации ARIA и способствует принятию полностью валидизированного клинического решения. 🌟

Литература

- Zuberbier T., Lotvall J., Simoens S. et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2)LEN review // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 10. P. 1275–1279.
- Ledford D. Inadequate diagnosis of nonallergic rhinitis: assessing the damage // *Allergy Asthma Proc*. 2003. Vol. 24. № 3. P. 155–162.
- Meltzer E.O., Blaiss M.S., Naclerio R.M. et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys // *Allergy Asthma Proc*. 2012. Vol. 33. № 1. P. 113–141.
- Reshetnikova O.V., Reshetnikov S.V., Reshetnikov V.N. Differential diagnosis of chronic hypertrophic and vasomotor rhinitis // *Rossiyskaya rinologiya*. 2013. Vol. 2. P. 70–72.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy*. 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.
- Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 7. P. 835–846.
- Boudier A., Curjoric I., Basagana X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 188. № 8. P. 550–560.
- 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. 428–443.
- Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 126. № 3. P. 466–476.
- Khanna P., Shah A. Categorization of patients with allergic rhinitis: a comparative profile of ‘sneezers and runners’ and ‘blockers’ // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2005. Vol. 94. № 1. P. 60–64.
- Van Zele T., Gevaert P., Watelet J.B. et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004. Vol. 114. № 4. P. 981–983.
- Greiner A.N., Meltzer E.O. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy // *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2011. Vol. 8. № 1. P. 121–131.
- Schroer B., Pien L.C. Nonallergic rhinitis: common problem, chronic symptoms // *Cleve. Clin. J. Med*. 2012. Vol. 79. № 4. P. 285–293.
- Bernstein J.A., Levin L.S., Al-Shuik E., Martin V.T. Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs low irritant trigger burdens // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2012. Vol. 109. № 3. P. 173–178.
- Pastorello E.A., Losappio L., Milani S. et al. 5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study // *J. Asthma Allergy*. 2013. Vol. 6. P. 127–133.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists // *Rhinology*. 2012. Vol. 50. № 1. P. 1–12.
- Chakrabarti A., Denning D.W., Ferguson B.J. et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies // *Laryngoscope*. 2009. Vol. 119. № 9. P. 1809–1818.
- Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL docu-



- ment of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. № 6. P. 1479–1490.
19. Archer N.K., Mazaitis M.J., Costerton J.W. et al. Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease // *Virulence*. 2011. Vol. 2. № 5. P. 445–459.
 20. Molgaard E., Thomsen S.F., Lund T. et al. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults // *Allergy*. 2007. Vol. 62. № 9. P. 1033–1037.
 21. Settipane R.A., Charneck D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic // *Clin. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 19. P. 23–34.
 22. Bousquet J., Fokkens W., Burney P. et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper // *Allergy*. 2008. Vol. 63. № 7. P. 842–853.
 23. Rondon C., Dona I., Torres M.J. et al. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 5. P. 1098–1102.
 24. Rondon C., Campo P., Zambonino M.A. et al. Followup study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133. № 4. P. 1026–1031.
 25. Rondon C., Dona I., Lopez S. et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response // *Allergy*. 2008. Vol. 63. № 10. P. 1352–1358.
 26. Rondon C., Romero J.J., Lopez S. et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 4. P. 899–905.
 27. Powe D.G., Huskisson R.S., Carney A.S. et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells // *Allergy*. 2004. Vol. 59. № 2. P. 204–212.
 28. Powe D.G., Jagger C., Kleinjan A. et al. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy // *Clin. Exp. Allergy*. 2003. Vol. 33. № 10. P. 1374–1379.
 29. Rondon C., Blanca-Lopez N., Aranda A. et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 4. P. 1069–1071.
 30. Bernstein I.L., Li J.T., Bernstein D.I. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100. № 3. P. 1–148.
 31. Demoly P., Allaert F.A., Lecasble M., PRAGMA. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France // *Allergy*. 2002. Vol. 57. № 6. P. 546–554.
 32. Hellings P.W., Scadding G., Alobid I. et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology // *Rhinology*. 2012. Vol. 50. № 4. P. 339–352.
 33. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. № 2. P. S1–S84.
 34. Scadding G., Hellings P., Alobid I. et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper // *Clin. Transl. Allergy*. 2011. Vol. 1. № 1. ID 2.
 35. Gautrin D., Desrosiers M., Castano R. Occupational rhinitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 6. № 2. P. 77–84.
 36. Nathan R.A., Dalal A.A., Stanford R.H. et al. Qualitative development of the rhinitis control assessment test (RCAT), an instrument for evaluating rhinitis symptom control // *Patient*. 2010. Vol. 3. № 2. P. 91–99.
 37. Fonseca J.A., Nogueira-Silva L., Morais-Almeida M. et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma // *Allergy*. 2010. Vol. 65. № 8. P. 1042–1048.
 38. Demoly P., Jankowski R., Chassany O. et al. Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2011. Vol. 41. № 6. P. 860–868.
 39. Bousquet P.J., Combescure C., Klossek J.M. et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 6. P. 1349–1354.
 40. Demoly P., Calderon M.A., Casale T. et al. Assessment of disease control in allergic rhinitis // *Clin. Transl. Allergy*. 2013. Vol. 3. № 1. ID7.
 41. Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 109. № 6. P. 949–955.
 42. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34. № 2. P. 259–267.
 43. Pullerits T., Praks L., Skoogh B.E. et al. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. № 6. P. 1814–1848.
 44. Weiner J.M., Abramson M.J., Puy R.M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7173. P. 1624–1629.
 45. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105. № 2. E22.
 46. Snidvongs K., Kalish L., Sacks R. et al. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. № 8. CD009274.
 47. Kalish L., Snidvongs K., Sivasubramaniam R. et al. Topical steroids for nasal polyps // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. № 12. CD006549.



48. Hallén H., Enerdal J., Graf P. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa // Clin. Exp. Allergy. 1997. Vol. 27. № 5. P. 552–558.
49. Van Gerven L., Boeckxstaens G., Jorissen M. et al. Short-time cold dry air exposure: a useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness // Laryngoscope. 2012. Vol. 122. № 12. P. 2615–2620.
50. Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностики и лечения // Вестник оториноларингологии. 2015. № 4. С. 95–99.
51. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 29. Пульмонология и оториноларингология. № 1. С. 14–22.
52. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic // Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. Vol. 3. № 3. P. 148–156.
53. Purello-D'Ambrosio F., Isola S., Ricciardi L. et al. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES) // Clin. Exp. Allergy. 1999. Vol. 29. № 8. P. 1143–1147.
54. Corren J., Storms W., Bernstein J. et al. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis // Clin. Ther. 2005. Vol. 27. № 5. P. 543–553.
55. LaForce C.F., Corren J., Wheeler W.J. et al. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2004. Vol. 93. № 2. P. 154–159.
56. Yáñez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. Vol. 89. № 5. P. 479–484.
57. Nozad C.H., Michael L.M., Betty Lew D., Michael C.F. Non-allergic rhinitis: a case report and review // Clin. Mol. Allergy. 2010. Vol. 8. № 1.
58. Banov C.H., Lieberman P., Vasomotor Rhinitis Study Groups. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. Vol. 86. № 1. P. 28–35.
59. Martin B.G., Andrews C.P., van Bavel J.H. et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 96. № 6. P. 851–857.
60. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 10. P. 1549–1558.
61. Ragab S., Parikh A., Darby Y.C., Scadding G.K. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma // Clin. Exp. Allergy. 2001. Vol. 31. № 9. P. 1385–1391.
62. Parnes S.M., Chuma A.V. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis // Ear Nose Throat J. 2000. Vol. 79. № 1. P. 18–20, 24–25.
63. Mostafa B.E., Abdel Hay H., Mohammed H.E., Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps // ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 2005. Vol. 67. № 3. P. 148–153.
64. Baroody F.M., Brown D., Gavanescu L. et al. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 4. P. 927–934.
65. Eccles R., Pedersen A., Regberg D. et al. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection // Am. J. Rhinol. 2007. Vol. 21. № 1. P. 40–45.
66. Georgalas C., Jovancevic L. Gustatory rhinitis // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012. Vol. 20. № 1. P. 9–14.
67. Martinez-Devesa P., Patiar S. Oral steroids for nasal polyps // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. № 7. CD005232.
68. Mullol J., Alobid I. Combined oral and intranasal corticosteroid therapy: an advance in the management of nasal polyposis? // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 154. № 5. P. 365–367.
69. Mohapatra S.S., Qazi M., Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future // Curr. Opin. Pharmacol. 2010. Vol. 10. № 3. P. 276–288.

Phenotypes of Rhinitis: a Differential Diagnosis

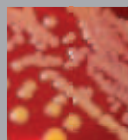
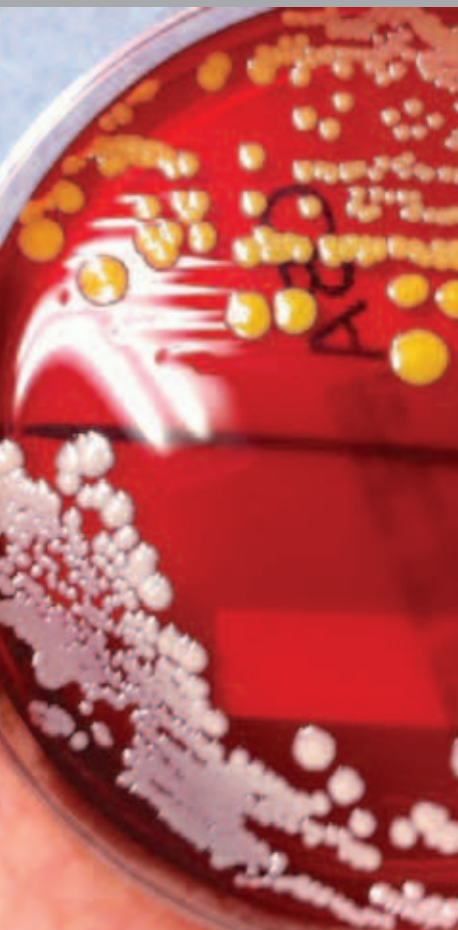
O.S. Bodnya

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Olga Sergeyevna Bodnya, olga-drobik@yandex.ru

Approaches to diagnostics and treatment of rhinitis based on its phenotype/endotype are outlined in the PRACTALL report 'Phenotypes and endotypes of rhinitis: diagnostics and treatment'. Treatment strategy of patients with rhinitis is based on controlling clinical symptoms. By using phenotype/endotype classification, it allows to transit to personalized therapy of rhinitis. Here, major statements presented in PRACTALL report are discussed in the paper.

Key words: infectious rhinitis, chronic rhinosinusitis, non-infectious non-allergic rhinosinusitis, local allergic rhinitis, phenotype, endotype



XXV

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

| 25 • 27 мая | 2016 |
| Москва |

Включен в план
научно-практических
мероприятий Министерства
здравоохранения Российской
Федерации на 2016 год

Гостиница «Космос», пр-т Мира, 150,
ст. м. «ВДНХ»



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (ARUA)

Международное общество по химиотерапии (ISC)

НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиница «Космос», г. Москва, пр-т Мира, 150 (ст. м. «ВДНХ»)



Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы и ее обострений: возможные пути терапевтического вмешательства

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144031@gmail.com

Респираторные вирусные инфекции являются наиболее частой причиной развития бронхообструктивного синдрома (БОС) у маленьких детей и наиболее частыми триггерами обострений бронхиальной астмы (БА) у детей, подростков и взрослых с уже установленным диагнозом заболевания. Кроме того, БОС у детей на фоне респираторных вирусных инфекций, особенно риновируса и респираторно-синцитиального вируса, связан с повышенным риском развития БА впоследствии. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами, однако эти препараты могут быть недостаточно эффективными в терапии вирусиндуцированных обострений астмы. В статье рассматриваются взаимосвязь респираторных вирусов, аллергенов и БА, причины развития вирусиндуцированных обострений БА, а также роль антилейкотриеновых препаратов в терапии астмы и профилактике вирусиндуцированных обострений.

Ключевые слова: респираторные вирусы, вирусиндуцированная астма, бронхообструктивный синдром у детей, монтелукаст

Введение

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. Результаты

эпидемиологических исследований свидетельствуют, что распространенность заболевания в нашей стране не отличается от таковой в других европейских странах. Частота текущих признаков БА (свистящее затрудненное дыхание

за последние 12 месяцев) в популяции школьников 13–14 лет составляет в среднем 9,7%, варьируя в разных регионах РФ более чем в два раза [1]. У взрослых диагноз БА отмечается в 6,9% случаев [2]. Воспаление дыхательных путей и бронхиальная гиперреактивность (БГР) являются отличительными признаками БА. Но, как известно, тип воспаления при астме различен (эозинофильный, нейтрофильный или малогранулоцитарный), что в свою очередь может влиять на эффективность фармакотерапии. Тем не менее даже с учетом гетерогенности биологических и клинических фенотипов БА большинство пациентов достигают контроля заболевания на фоне применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бета-2-агонистов [3]. В то же время у пациентов с контролируемой БА респираторные вирусные инфекции (РВИ) способны привести к потере контроля над заболеванием и развитию обострения [4].

Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы

В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций

в развитии БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (рино-, метапневмо- и респираторно-синцитиальный (РС) вирус, вирус гриппа и парагриппа), относятся к наиболее частым провоцирующим факторам бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей.

В одном из популяционных исследований показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхоиолитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, служит предиктором повышенной БГР и атопии впоследствии [5].

В проспективном исследовании с участием детей, рожденных от родителей-аллергиков, отмечались инфекции верхних дыхательных путей за один-два месяца до начала аллергического заболевания [6].

У детей, перенесших инфекции нижних дыхательных путей, вызванные РС-вирусом, риск развития синдрома свистящего дыхания (wheezing) в течение младшего школьного возраста выше по крайней мере в три-четыре раза [7–9]. Взаимосвязь между РС-инфекцией и последующим развитием БА меняется с возрастом и зависит от тяжести перенесенного РС-заболевания дыхательных путей.

Согласно результатам метаанализа, относительный риск развития астмы после РС-инфекции составляет 13–22% у детей в возрасте до пяти лет, 11–27% у детей в возрасте от пяти до 11 лет и 32% у детей 12 лет и старше [10]. Намного чаще БА развивается у детей с тяжелой, требующей госпитализации РС-инфекцией. Показано, что наличие риновирусов в период эпизодов свистящего дыхания является еще более сильным предиктором развития последующей астмы [11, 12].

Вероятность развития БА при индуцированных вирусом свистящих хрипах у детей в возрасте до трех лет, коррелирующих с наличием БА к шести годам, при риновирусной инфекции почти в четыре раза выше, чем при РС-вирусе

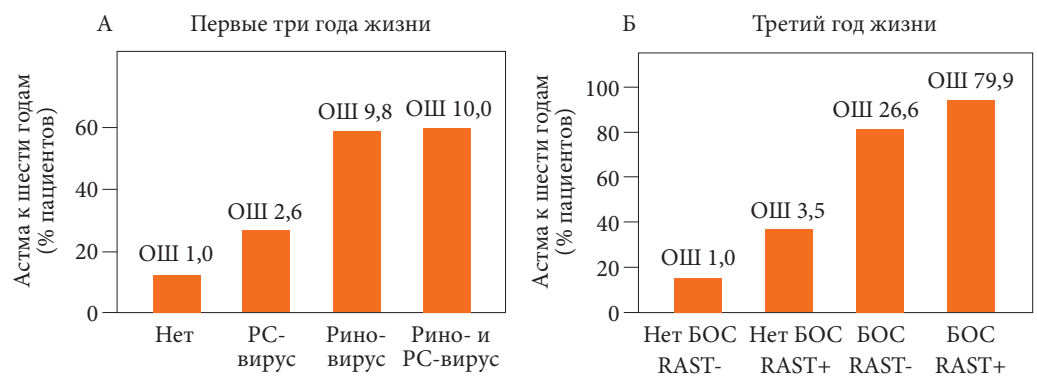


Рис. 1. Риск развития детской БА (RAST – радиоаллергосорбентный тест)

(отношение шансов (ОШ) 9,8 и 2,6 соответственно), и достигает ОШ 10 для обоих вирусов, обнаруживаемых одновременно. То есть этиологическая роль риновирусов более значима [10, 13, 14].

Некоторые авторы считают, что ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания, предполагая, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение [11].

Вместе с тем противоречивые данные когортных исследований, посвященных изучению связи между фенотипом свистящего дыхания в раннем детском возрасте и развитием астмы, осложняют понимание взаимосвязи между свистящим дыханием в результате вирусного заболевания нижних дыхательных путей и последующей БА.

Дети, у которых БОС развивается в возрасте до трех лет, имеют эти проявления и к шести годам. Однако не у всех детей развивается персистирующий БОС. Кроме того, у ряда детей БОС возникает к шести годам и отсутствует в трехлетнем возрасте. Сказанное означает, что склонность к свистящему дыханию может быть преходящей и причины в разные возрастные периоды различны [15]. Например, к факторам, связанным с развитием БОС в возрасте до трех лет, относят маленький калибр дыхательных путей

и курение матери. В то же время со свистящим дыханием, возникшим после трехлетнего возраста, ассоциированы повышенный уровень IgE в сыворотке крови и отягощенный анамнез по БА у матери [16]. Возможно, что вирусные инфекции нижних дыхательных путей не индуцируют собственно развитие БА, а скорее демаскируют предрасположенность к Th₂-иммунному ответу, который уже присутствует в период инфекции и позже манифестирует в виде БА [17, 18].

Наличие свистящего дыхания на фоне РВИ (РС-вирус и риновирус, особенно их сочетание) у детей первых трех лет жизни существенно повышает риск развития детской БА в последующие годы (рис. 1А) [19]. Сказанное относится и к сенсibilизации к аэроаллергенам у детей первых трех лет жизни. Сенсibilизация значительно повышает риск развития детской БА, который становится особенно высоким (ОШ 80) при сочетании с БОС в результате острых респираторных вирусных инфекций (рис. 1Б) [12, 20].

Респираторные вирусные инфекции – триггеры обострений астмы

Существует множество неопровержимых доказательств связи обострений БА с РВИ. В исследовании N.W. Johnston и соавт. [21] с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) доказана связь обострений БА с вирусной инфекцией у школьников, страдающих астмой. Пики обострений

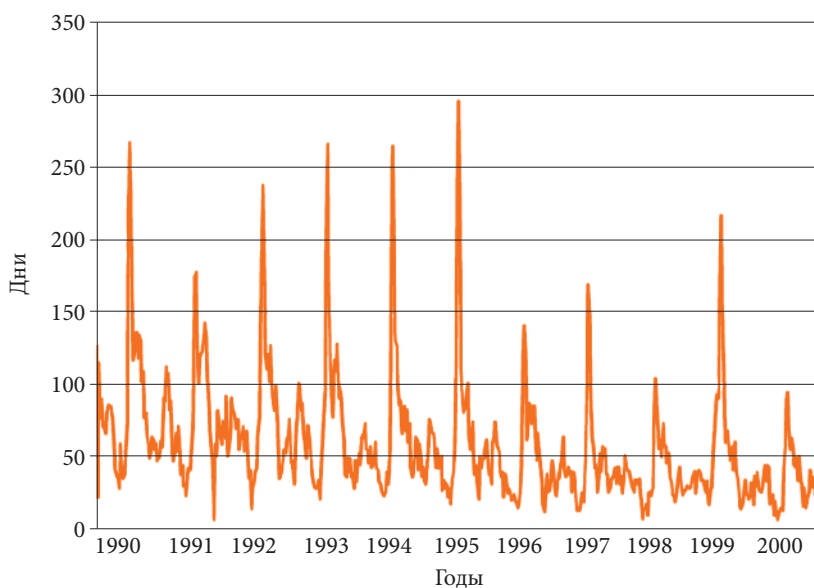


Рис. 2. Частота госпитализаций по поводу обострения БА у детей в возрасте от пяти до 15 лет в г. Онтаро (Канада): ежегодные пики приходились на 3–4-ю недели сентября и были связаны с инфекцией, вызванной преимущественно риновирусами

астмы, требующие стационарного лечения, чаще наблюдаются в сентябре – начало занятий в школе после летних каникул (рис. 2), что совпадает с пиком риновирусной инфекции. Как известно, пиковые периоды для риновирусной инфекции значительно отличаются от таковых для вируса гриппа [22] и имеют место в начале осени, в меньшей степени весной. Увеличение частоты риновирусной инфекции зарегистрировано в сентябре, спустя несколько дней после начала занятий в школе [22]. В Канадском исследовании респираторные вирусы выделены в 62% случаев, пикорнавирусы – в 52% случаев обострений БА. Эти же показатели в контрольной группе, в которую входили дети аналогичного возраста с БА такой же степени тяжести, но без обострения, требовавшего госпитализации, составили 41 и 29% соответственно. Риновирусы преобладали в группе пикорнавирусов. На их долю приходилось свыше 80% [21].

В более раннем исследовании, проведенном во Франции, изучали назальные аспираты от 75 детей, госпитализированных по поводу острого приступа астмы

[23]. Вирусы, бактерии *Chlamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae* обнаружены в 71,9% случаев. Наиболее распространенным патогеном оказался риновирус (46,9%), за ним следовал РС-вирус (21,2%).

У взрослых обострения БА также часто связаны с респираторными вирусными инфекциями. В одних исследованиях эта частота достигает 80% [24], в других частота обнаружения вирусов существенно меньше при обострении БА у взрослых. 37% взрослых пациентов с обострением БА, потребовавших госпитализации, имели доказанные с помощью серологических методов респираторные инфекции. При этом риновирусы и вирусы гриппа встречались чаще [25].

В исследовании R.L. Atmar и соавт. частота ассоциации РВИ (применяли ПЦР для определения вирусов) и обострений БА у взрослых составила 55% [26].

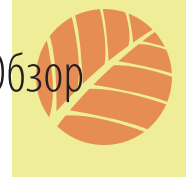
На рисунке 3 представлена частота ассоциаций различных видов вирусов и бактерий с обострениями БА у детей, подростков и взрослых [27]. Риновирусная инфекция у больных БА индуцирует снижение легочной функции, ухудшение

симптомов, повышение БГР и увеличение эозинофильного воспаления, то есть основных признаков обострения БА. Причем выраженность этих проявлений зависит от иммунологических нарушений – дефицита интерферона (ИФН) гамма и интерлейкина (ИЛ) 10, повышения ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [28]. Аллергены и вирусы действуют как синергисты в отношении развития обострения БА, что было показано в исследовании R.M. Green и соавт. [29] с участием 60 пациентов с БА в возрасте 17–50 лет, госпитализированных по поводу обострения БА в течение года. В контрольную группу входили пациенты со стабильной БА, наблюдавшиеся в поликлиническом отделении. Зафиксирован высокий риск развития обострения БА, что требовало госпитализации в случае сочетания высокой экспозиции аллергена и выявления респираторных вирусов.

Еще одно убедительное доказательство центральной роли респираторных вирусов в развитии обострений аллергической IgE-обусловленной детской, подростковой БА и астмы у молодых взрослых основано на результатах исследования эффективности моноклональных антител к IgE (омализумаб).

Например, в двойном слепом плацебоконтролируемом мультицентровом исследовании с участием 419 городских жителей в возрасте от шести до 20 лет, страдавших персистирующей аллергической БА, сравнивали эффективность омализумаба с таковой плацебо [30]. Показано, что у пациентов, получавших омализумаб, значительно реже развивались обострения БА, особенно в период сезонных пиков РВИ (осенью и весной). Улучшение течения БА на фоне терапии омализумабом проявлялось, несмотря на редукцию дозы ИГКС и бета-2-агонистов длительного действия (ДДБА).

Таким образом, несмотря на разный дизайн, все исследования показывают, что вирусные инфекции участвуют примерно в 50% обострений астмы у взрослых и почти



в 80% обострений у детей. Чаще в обострения БА вовлечены риновирусы.

Бактериальные инфекции, действуя независимо от вирусов [31] или в качестве кофакторов [32], также могут быть связаны с развитием свистящего дыхания у детей и обострениями БА. Атипичные бактерии, например *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, а также грибы в случае аллергического бронхолегочного аспергиллеза могут играть определенную роль в индукции БА и ее обострений. В то же время *Lactobacillus* и *Helicobacter pylori* играют протективную роль в отношении БА [33].

В исследовании Н. Bisgaard и соавт. подтверждена связь между неонатальной гипофарингеальной колонизацией *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* и последующим повышением риска развития свистящего дыхания и детской БА [31]. Авторами продемонстрирована аналогичная частота свистящего дыхания у дошкольников, связанная как с бактериальными патогенами, так и с респираторными вирусами.

Перспективный мониторинг назального секрета детей с астмой и без нее в осенний период показал, что риновирусная инфекция связана с повышенным обнаружением бактериальных патогенов [32]. Более того, выявление *S. pneumoniae* или *M. catarrhalis* вместе с риновирусами обусловлено большей тяжестью заболевания и повышенным риском развития индуцированного вирусом обострения астмы по сравнению с изолированной риновирусной инфекцией.

Вероятные пути развития астмы и ее обострений вследствие респираторных вирусных инфекций

В настоящее время бытует мнение, что развитие астмы в детском возрасте является многофакторным процессом, включающим генетическую предрасположенность и воздействие факторов окружающей среды в критичес-

кие моменты времени, в период развития ребенка. Такими факторами являются вирусные респираторные инфекции, задержка созревания иммунной системы [34] и аллергическая сенсибилизация [12]. На сегодняшний день временная связь между этими факторами не установлена. Возможно развитие свистящего дыхания и БА в результате вирусной респираторной инфекции и влияния сопутствующих/отягощающих факторов (сниженная функция легких, узкий просвет дыхательных путей, экспозиция с табачным дымом, нарушенная противовирусная защита (снижение синтеза ИФН), отягощенная наследственность).

Одна из гипотез, объясняющих взаимосвязь респираторных вирусных инфекций с atopическими заболеваниями, в том числе БА, заключается в том, что в ответ на респираторные вирусы, в частности РС-вирусы, синтезируются вирус-специфические и неспецифические IgE [35, 36], которые способны стимулировать экспрессию высокоаффинных IgE-рецепторов (FcεRI) на легочных дендритных клетках [37]. Связывание молекулой IgE двух FcεRI на дендритной клетке приводит к продукции CCL28, хемокина, который анти-

ген-неспецифическим образом рекрутирует ИЛ-13 продуцирующие Th₂-клетки, участвующие в формировании поствирусного atopического заболевания [38–40]. В ряде исследований показано, что экспозиция с аллергеном в период вирусной инфекции приводит к повышенной сенсибилизации к данному аллергену и увеличению бронхиальной гиперреактивности [41].

Кроме того, эпителиальные клетки дыхательных путей рассматриваются как активные стражи и координаторы антивирусного ответа в легких. Они являются основными клетками, продуцирующими ИФН, и экспрессируют сотни ИФН-стимулированных генов в ответ на вирусную инфекцию. ИФН-гены кодируют белки, которые ингибируют вирусную продукцию прямо или косвенно путем активации иммунных клеток, убивая пораженные вирусом клетки, а транскрипционный фактор STAT1 является ключевым регулятором экспрессии этих генов [42]. Функциональный уровень антивирусного ответа коррелирует со степенью защиты организма. Возможно, поэтому дефицит в интерфероновом ответе делает некоторых людей восприимчивыми к вирусиндуцированному дебюту



Рис. 3. Вирусы и бактерии, ассоциированные с обострениями БА



БА и/или вирусиндуцированному обострению уже существующей астмы.

Данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, и результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что более тяжелые вирусные инфекции с высокой долей вероятности приводят к формированию БА [43].

В некоторых исследованиях показан дефицит в продукции ИФН-бета и ИФН-лямбда эпителиальными клетками больных БА в ответ на риновирусную инфекцию дыхательных путей [44, 45]. Несмотря на это, пока нельзя определенно сказать, что дефект в ИФН-зависимом контроле вирусной репликации является механизмом, запускающим БА или инициирующим ее обострение [42, 46].

Может ли традиционная фармакотерапия бронхиальной астмы предотвращать вирусиндуцированное обострение?

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований и реальная клиническая практика свидетельствуют, что даже низкие дозы ИГКС снижают число обострений и риск смертельных исходов БА [47]. Например, в исследовании ОРТИМА низкие дозы будесонида (100 мкг дважды в день) способствовали 60%-ному снижению числа тяжелых обострений БА по сравнению с отсутствием терапии ИГКС [48]. Добавление к ИГКС ДДБА еще больше снижает частоту обострений БА [49].

В большинстве исследований не изучалась причина обострений БА. Учитывая, что по крайней мере половина из них провоцируются респираторными вирусами, можно предположить снижение частоты вирусиндуцированных обострений на фоне адекватной терапии ИГКС и ИГКС/ДДБА. Вместе с тем вирусиндуцированные обострения БА могут развиваться и на фоне лечения ИГКС [4].

В проспективном мультицентровом исследовании с участием 413 больных БА определяли

факторы, способные предсказать потерю контроля заболевания вследствие РВИ [50]. В результате не установлено связи потери контроля с терапией ИГКС или ИГКС/ДДБА, с предшествующими простудными заболеваниями, их частотой и тяжестью, но выявлена связь с тяжестью симптомов настоящей простуды в первые два дня. Это очень важный факт, свидетельствующий прежде всего о том, что респираторные вирусы различаются патогенностью. Даже серотипы одного вируса могут вызывать абсолютно разный врожденный иммунный ответ *in vitro* [51]. Показано, что серотип С риновируса вызывает более тяжелую инфекцию у детей [52], а значит, с большей долей вероятности может привести к развитию или обострению БА. Кроме того, видимо, имеет значение гипотеза «гены – вирусы» [53], когда взаимодействие специфического вируса и генетически детерминированный иммунный ответ пациента будут определять, произойдет обострение БА или нет.

Результаты ряда исследований *in vitro* показали, что ГКС подавляют высвобождение цитокинов, вызванное риновирусами и РС-вирусами [54, 55]. Это подтверждает концепцию, что применение ГКС *in vivo* подавляет вирусиндуцированное воспаление. Следовательно, у пациентов с низкой приверженностью лечению ИГКС будет худший прогноз относительно исхода БА, в том числе вследствие вирусиндуцированных обострений БА. Вместе с тем относительная ГКС-резистентность, то есть снижение эффективности ГКС, может развиваться в условиях вирусной инфекции и участвовать в формировании обострений БА.

В исследовании Н. Reddel и соавт. [4] показано, что, несмотря на хороший контроль БА с помощью ИГКС, обострения, связанные с простудой, все-таки развиваются. В недавнем исследовании *in vitro* выявлен молекулярный механизм развития ГКС-резистентности в пораженных риновирусом

эпителиальных клетках дыхательных путей [56]. Речь идет о нарушении экспрессии стероид-зависимых генов, связи ГКС с ГКС-рецептором, транслокации этого комплекса в ядро и процессов трансактивации/транспрессии. Если обратиться к экспериментальным моделям вирусной инфекции на эпителиальных клетках больных БА, то уменьшения риновирусиндуцированного воспаления на фоне применения фиксированных доз ИГКС не отмечается [57, 58]. Даже применение перорального преднизолона оказывается неэффективным в контроле риновирусиндуцированных симптомов БА [59] и, напротив, повышает титр вирусов [60].

В клинических исследованиях также показаны отсутствие эффекта от увеличения в два раза дозы ИГКС при первых признаках обострения БА [61, 62] и скромный эффект от увеличения дозы ИГКС в четыре раза [63].

Безусловно, относительную ГКС-резистентность можно преодолеть за счет повышения дозы ГКС. Высокие дозы ИГКС (флутиказон пропionato 750 мкг дважды в день) оказались эффективными в предотвращении развития тяжелого вирусиндуцированного бронхообструктивного синдрома у детей, требовавшего применения системных ГКС [64]. Однако такие дозы ИГКС характеризуются рядом нежелательных побочных эффектов и влияют на рост детей.

Таким образом, ИГКС, будучи самыми эффективными препаратами в достижении и поддержании контроля БА, не всегда способны в полной мере повлиять на предотвращение вирусиндуцированных обострений БА.

Помимо возможного снижения эффективности ИГКС в период РВИ отмечается снижение эффекта основных бронхолитических препаратов – бета-2-агонистов.

В исследовании Н. Reddel и соавт. [4] получено первое объективное свидетельство снижения эффективности бета-2-агонистов у пациентов с БА в период РВИ. Авторы

проводили мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) до и после терапии ИГКС будесонидом. Зафиксированы высокая вариабельность ПСВ до начала лечения, ее уменьшение после терапии ИГКС, сопровождавшееся повышением показателей ПСВ и лучшим контролем БА. Несмотря на достижение хорошего контроля БА на фоне терапии ИГКС, зарегистрировано 39 обострений БА, связанных с простудными заболеваниями верхних дыхательных путей (РВИ). В таких случаях отмечалось снижение ПСВ, восстановление которой происходило в течение 7–14 дней. В этот период значения вечерней ПСВ и ПСВ, измеренной после применения бета-2-агонистов, не превышали показатели утренней ПСВ и ПСВ до применения бета-2-агонистов, что свидетельствовало о нарушенном ответе на бета-2-агонисты. При этом в период вирусных обострений БА дневная вариабельность ПСВ у пациентов не отличалась значительно от вариабельности ПСВ, полученной в период хорошего контроля БА. Результаты данного наблюдения говорят о том, что патофизиологический механизм вирусных обострений БА отличается от такового нелеченой или плохо контролируемой БА [65].

Потенциальных механизмов, с помощью которых вирусные инфекции ограничивают эффективность бета-2-агонистов, несколько. Первый из них – избыточная продукция слизи [66], затрудняющая достижение бета-2-рецепторов препаратом бета-2-агониста. Не в пользу данного механизма свидетельствует достаточно высокая эффективность бета-2-агонистов при таких заболеваниях, как хроническая обструктивная болезнь легких и муковисцидоз, характеризующихся высокой продукцией слизи в нижних дыхательных путях. Второй предполагаемый механизм снижения эффективности бета-2-агонистов при РВИ – развитие толерантности. Третий механизм связан с обструкцией в результате вирусного воспаления, проявляющегося повышенной

проницаемостью сосудов бронхиальной стенки и развитием отека слизистой оболочки дыхательных путей [65]. Однако наиболее вероятный механизм предложен в экспериментальной работе D. van Lu и соавт. [67], показавших развитие десенситизации бета-2-адренорецепторов в результате РВИ, в частности обусловленной риновирусами и РС-вирусами. Как известно, риновирусы достигают, заражают и реплицируются в эпителиальных клетках не только верхних, но и нижних дыхательных путей человека [68]. Этим объясняется использование *in vitro* модели системы совместного культивирования, в которой эпителиальные клетки, зараженные риновирусом, и кондиционированная среда применялись для обработки гладкомышечных клеток дыхательных путей человека перед оценкой функции бета-2-адренорецепторов. Снижение бета-2-агонист-индуцированного циклического аденозинмонофосфата в обработанных гладкомышечных клетках расценивалось как результат репликации вируса. С использованием проточной цитометрии оценивали мембранный и общий уровень бета-2-адренорецепто-

ров в гладкомышечных клетках. Показано снижение мембранной экспрессии рецепторов после обработки клеток, что подтверждало развитие десенситизации [68]. Вирусная РНК стимулировала синтез простагландинов (ПГ) эпителиальными, гладкомышечными клетками и фибробластами, среди которых ПГЕ₂, ПГФ₂-альфа и ПГГ₂ обладали способностью вызывать десенситизацию бета-2-адренорецепторов гладкомышечных клеток дыхательных путей. Механизм развития десенситизации бета-2-адренорецепторов гладкомышечных клеток дыхательных путей вследствие РВИ предполагает:

- заражение и репликацию риновирусом эпителиальных клеток дыхательных путей;
- высвобождение вирионов и вирусной РНК;
- обнаружение вирусной РНК в гладкомышечных клетках дыхательных путей;
- стимулирование синтеза ПГ.

Далее ПГ действуют аутокринным путем и вызывают десенситизацию бета-2-адренорецепторов [65].

Таким образом, механизм развития обострения БА в результате РВИ включает:

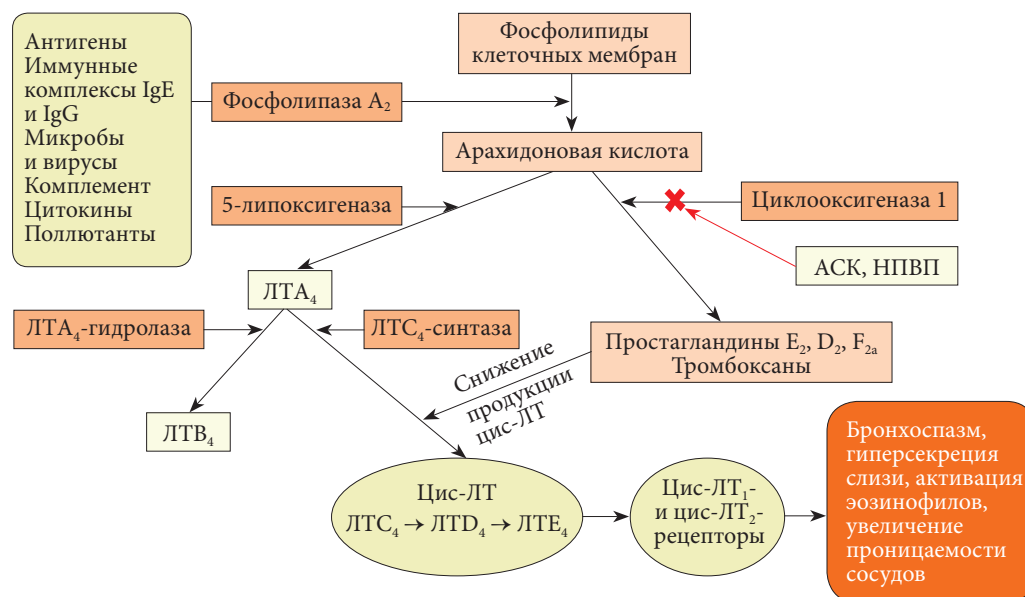


Рис. 4. Образование цис-ЛТ в результате метаболизма арахидоновой кислоты (АСК – ацетилсалициловая кислота, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты блокируют циклооксигеназу-1)

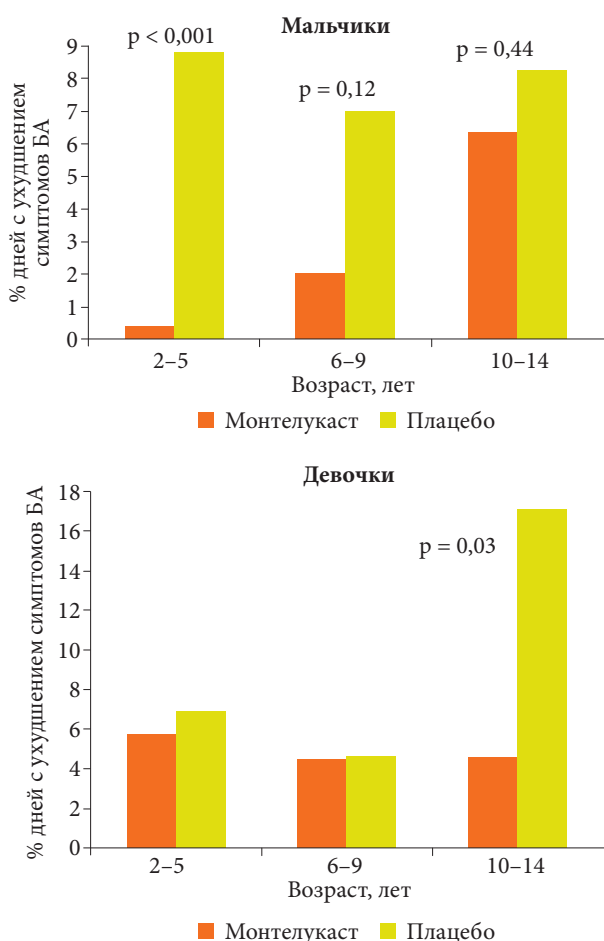


Рис. 5. Эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии астмы, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов БА и незапланированных визитов к врачу в течение осеннего пика (с 1 сентября по 15 октября) у детей разных возрастных групп

- ✓ активацию воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей;
- ✓ повышение парасимпатического тонуса вследствие снижения вирусами экспрессии M_2 -рецепторов;
- ✓ повышение бронхиальной гиперреактивности;
- ✓ повышение синтеза цистеиновых лейкотриенов (цис-ЛТ) в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей;
- ✓ снижение эффективности ИГКС (возможно развитие относительной ГКС-резистентности);
- ✓ развитие десенситизации бета-2-адренорецепторов в результате избыточного синтеза простагландинов.

Роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии и профилактике вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы

В основе БА, равно как и аллергического ринита (АР), лежит аллергическое воспаление. Его формируют множество клеток и медиаторов, в том числе цис-ЛТ, к которым относятся ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄ и ЛТВ₄. Эти липидные медиаторы, образуемые из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы (рис. 4):

- ✓ являются мощными провоспалительными медиаторами, вызывающими бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи и нарушение ее клиренса;
- ✓ усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток;
- ✓ повышают проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз эффективнее гистамина;
- ✓ стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, тем самым способствуя развитию субэпителиального фиброза [69–72].

Цис-ЛТ являются важными медиаторами в развитии вирусиндуцированных обострений БА [73]. Однако исследований *in vitro* и *in vivo*, посвященных этой проблеме, немного.

Респираторные вирусные инфекции активируют 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов, что было показано у здоровых субъектов в период легкой риновирусной инфекции [74]. Таким образом обеспечивается повышенный синтез цис-ЛТ в нижних дыхательных путях. Увеличение концентрации цис-ЛТ, в частности ЛТС₄, отмечалось в назальном секрете взрослых пациентов в период риновирусной, РС-вирусной инфекции и гриппа А [75], что свидетельствовало о повышенном синтезе цис-ЛТ в дыхательных путях в период острых респираторных вирусных инфекций.

В исследованиях на животных также было показано повышение цис-ЛТ в легочной ткани мышей и крыс, зараженных

РС-вирусом [76]. У детей с РС-вирусиндуцированным бронхитом и синдромом свистящего дыхания наблюдался повышенный уровень цис-ЛТ в назофарингеальном секрете [77].

Цис-ЛТ усиливают вирусиндуцированное воспаление в дыхательных путях, активируя легочные дендритные клетки [76], потенцируя эффекты воспалительных нейропептидов [78] и проявляя собственную фармакологическую активность.

Кроме того, респираторные вирусы повышают синтез ИФН-гамма [77], который в свою очередь способствует экспрессии рецепторов 1-го типа к цис-ЛТ [79], усиливая активность этих медиаторов. Подавляющее большинство фармакологических эффектов цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и аллергического ринита, реализуется через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов – антагонистов цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст) является эффективной и хорошо известной фармакотерапией БА и АР у взрослых и детей.

В нашей стране зарегистрирован и успешно применяется монтелукаст, доступный как в виде оригинального препарата, так и нескольких дженерических аналогов. Одним из дженериков монтелукаста с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату является Монтелар® [80].

В открытом исследовании, проведенном с участием 40 взрослых здоровых субъектов, фармакокинетический профиль и биодоступность Монтелара соответствовали таковым оригинального препарата Сингуляр®. Авторы сделали заключение, что эти два препарата можно считать взаимозаменяемыми в клинической практике [80].



Антагонисты лейкотриеновых рецепторов способны эффективно предотвращать развитие обострений у больных с легкой БА [81, 82]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании N.W. Johnston и соавт. [82] изучали эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии БА, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов астмы и незапланированных визитов к врачу в течение осеннего пика (с 1 сентября по 15 октября 2005 г.) у детей разных возрастных групп. Как показали результаты исследования (рис. 5) [81], в группе терапии монтелукастом имела место 53%-ная редукция дней с ухудшением симптомов в отличие от группы плацебо (3,9 и 8,3% соответственно) и 78%-ное сокращение незапланированных визитов к врачу по поводу БА (4 и 18 соответственно). Примечательно, что монтелукаст был эффективен у детей, получавших регулярную терапию ИГКС, и у тех, кто не получал ее, а также у пациентов с проявлениями РВИ во время исследования, и у тех, кто не отметил таких проявлений. Выявлена некая разница в эффективности в зависимости от возраста и пола. У мальчиков в возрасте от двух до пяти лет эффективность монтелукаста была выше, чем у более старших мальчиков (0,4% по сравнению с 8,8% дней с ухудшением симптомов БА). Среди девочек более значимый эффект имел место в возрасте от десяти до 14 лет (4,6% – в группе монтелукаста, 17,0% – в группе плацебо).

В исследовании Н. Bisgaard и соавт. [83] изучалась эффективность монтелукаста в предотвращении вирусиндуцированных обострений БА у детей в возрасте от двух до пяти лет с интермиттирующей БА. Это было 12-месячное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором участвовали пациенты с вирусиндуцированными обострениями БА и минимальными проявлениями вне этих обострений в анамнезе. Пациенты получали 4 мг монтелукаста или плацебо однократно на протяжении 12 месяцев. Применение монтелукаста

способствовало значительному (на 31,9%) снижению числа обострений БА и увеличению времени до первого обострения БА на два месяца по сравнению с плацебо ($p=0,024$). Кроме того, у детей, получавших монтелукаст, отмечалось сокращение курсов ИГКС по сравнению с плацебо ($p=0,027$) (рис. 6). Метаанализ клинических исследований влияния монтелукаста на БА, развивающийся в результате РС-вирусного бронхоолита у маленьких детей, показал, что препарат способен снижать частоту БОС без развития каких-либо значимых побочных эффектов [84]. В небольшом пилотном исследовании с участием взрослых пациен-

тов продемонстрирована эффективность добавления антагониста ЛТ-рецепторов (пранлукаста) к пероральному преднизолону при вирусиндуцированном (РС-вирус или вирус гриппа был определен в назофарингеальном смыве большинства больных) обострении БА [85]. Добавление пранлукаста способствовало уменьшению кумулятивной дозы преднизолона и времени, необходимого для купирования обострения. Теми же авторами выполнено ретроспективное когортное исследование эффективности терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов для предотвращения индуцированных респираторными

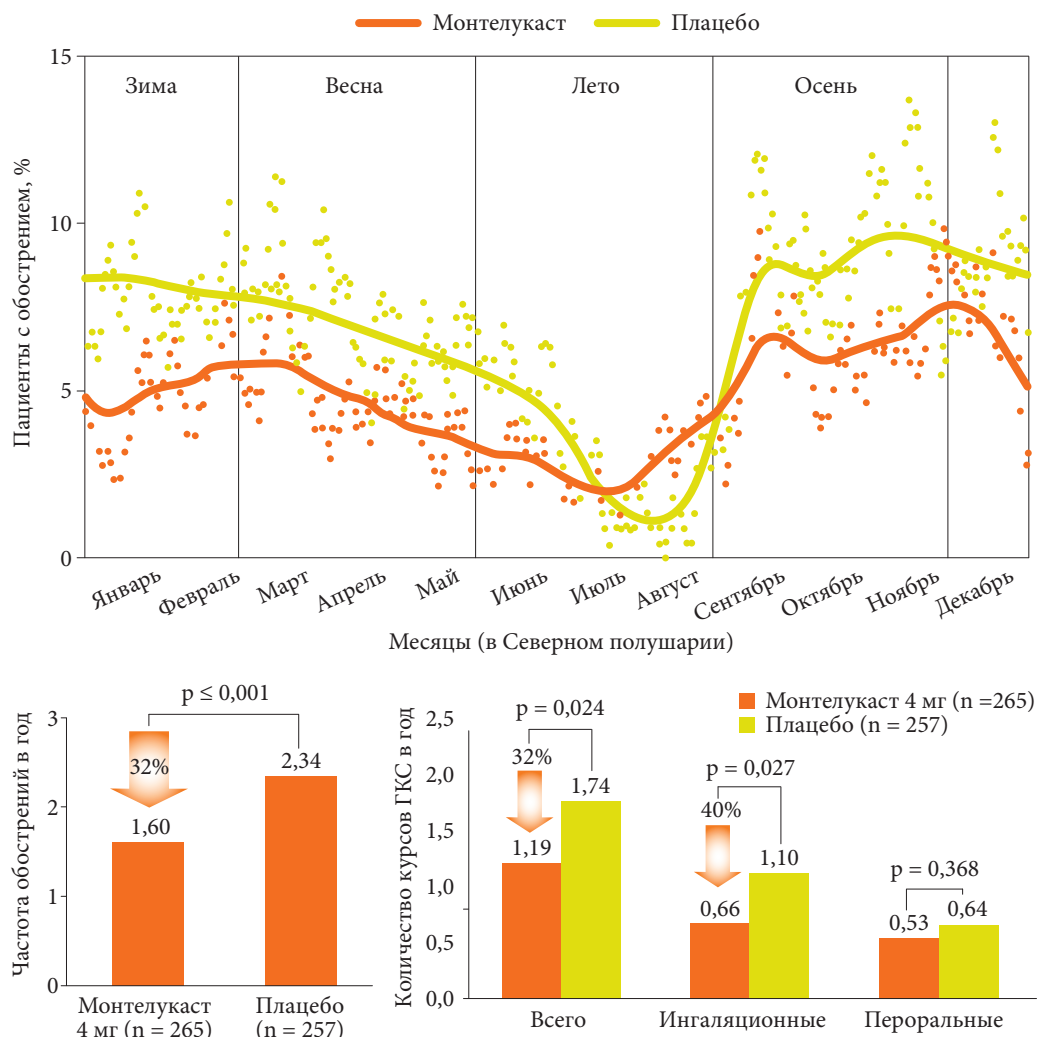


Рис. 6. Эффективность монтелукаста в уменьшении вирусиндуцированных обострений астмы у детей в возрасте от двух до пяти лет с интермиттирующей БА

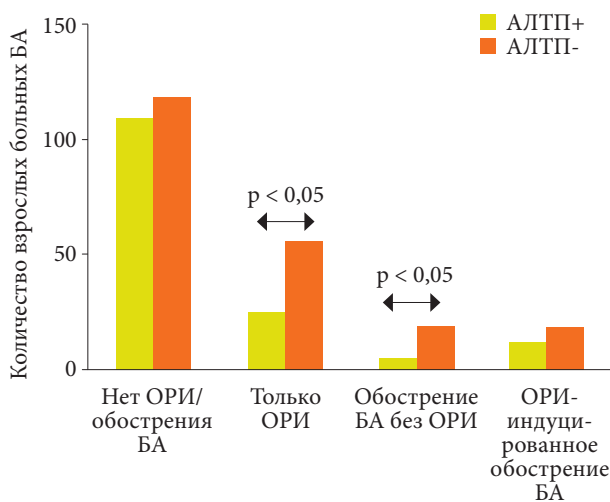


Рис. 7. Влияние терапии АЛТП у взрослых больных БА на частоту ОРИ, обострений БА, не связанных с ОРИ и связанных с ОРИ

инфекциями верхних дыхательных путей обострений БА у взрослых пациентов [86]. В исследовании участвовал 321 пациент (средний возраст – $56,3 \pm 17,2$ года). 137 пациентов принимали антилейкотриеновые препараты (АЛТП) один раз в день в качестве постоянной противоастматической терапии, 184 пациента не принимали АЛТП. Период наблюдения составил один год. Согласно полученным данным, АЛТП значительно снижали частоту острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних дыхательных путей и обострений БА, не связанных с ОРИ, а на частоту ОРИ-индуцированных обострений БА АЛТП не оказали существенного влияния (рис. 7). При этом АЛТП способствовали сокращению длительности, но не тяжести ОРИ, которые отмечались у 79 пациентов. Итак, РВИ часто вызывают обострения БА не только у детей, но и у взрослых, причем эти обострения могут быть редуцированы с помощью регулярной терапии ИГКС [87]. Повысить эффективность ИГКС и одновременно снизить их дозу можно за счет добавления ДДБА или АЛТП.

Как уже отмечалось, уровень цис-ЛТ повышается при вирусиндуцированном обострении БА [75, 88], ГКС практически не влияют на их продукцию [89], что делает

вполне обоснованным назначением АЛТП пациентам с частыми вирусиндуцированными обострениями БА. Кроме того, высокая распространенность курения, ожирения и избыточной массы тела среди взрослых пациентов с БА не позволяет достичь оптимального уровня контроля заболевания при использовании монотерапии ИГКС и нередко приводит к формированию относительной ГКС-резистентности [90, 91]. Аспириновая БА является еще одним фенотипом астмы, при котором можно наблюдать максимальную эффективность АЛТП [92].

Правомерность данного подхода демонстрирует исследование, проведенное в реальной клинической практике. Реальная клиническая практика отличается от рандомизированных клинических исследований, включающих, как правило, «рафинированных» пациентов с БА. Критерии включения в эти исследования не позволяют участвовать в них курящим пациентам с БА, пациентам со значимыми сопутствующими заболеваниями и коморбидными состояниями, пациентам с недостаточной обратимостью обструкции бронхов, а также пожилым пациентам.

D. Price и соавт. [93] в условиях реальной клинической практики провели два исследования продолжительностью два года каждое. В первом (326 пациентов) сравнили эффективность антагонистов ЛТ-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) и ИГКС в качестве начальной терапии БА у пациентов, не получавших ранее лечение в контроле симптомов. Во втором (361 пациент) сравнили антагонисты ЛТ-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) и ДДБА в качестве дополнительной терапии у пациентов с БА, не контролируемой на монотерапии ИГКС. Основным критерием оценки служил мини-вопросник о качестве жизни с БА (мини-AQLQ). Еще одним критерием был вопросник о контроле БА – ACQ. Кроме того, в исследовании оценивали частоту обострений БА (назначение пероральных ГКС или госпитализация). Результаты

этих исследований, оцениваемые по избранным критериям, представлены на рис. 8.

В данных исследованиях антагонисты ЛТ-рецепторов по эффективности оказались эквивалентны ИГКС в качестве базисной терапии первой линии для лечения БА и ДДБА, в качестве дополнительной терапии у пациентов, уже получавших ИГКС. По крайней мере эта эквивалентность была достоверно показана через два месяца терапии. Эквивалентность, оцененная через два года терапии, была недостоверной по главному критерию мини-AQLQ, но динамика второстепенных критериев (АСQ и ПСВ) оказалась одинаковой в группах сравнения. Исследования продолжались два года, поэтому их результаты отражают реальную клиническую практику со всеми ее преимуществами (разнообразие пациентов) и недостатками (отсутствие объективного плацебо-контроля).

В этих исследованиях зарегистрирована высокая приверженность больных лечению антагонистами ЛТ-рецепторов: в первом исследовании – 65% (ИГКС – 41%), во втором – 74% (ДДБА – 46%).

Таким образом, монтелукаст может быть использован в качестве эффективной монотерапии БА или в качестве дополнительной терапии к ИГКС. Преимуществами препарата являются безопасность при длительном применении, низкий риск побочных эффектов, быстрое начало действия и достижение максимального эффекта.

Пероральная форма монтелукаста и однократное применение в день, что особенно важно для детей, повышают приверженность лечению и способствуют удовлетворенности пациентов от терапии.

Заключение

Респираторные вирусные инфекции (риновирус и РС-вирус, особенно их сочетание) являются наиболее частой причиной развития бронхообструктивного синдрома у маленьких детей и наиболее частыми триггерами обострений бронхиальной астмы у детей, под-



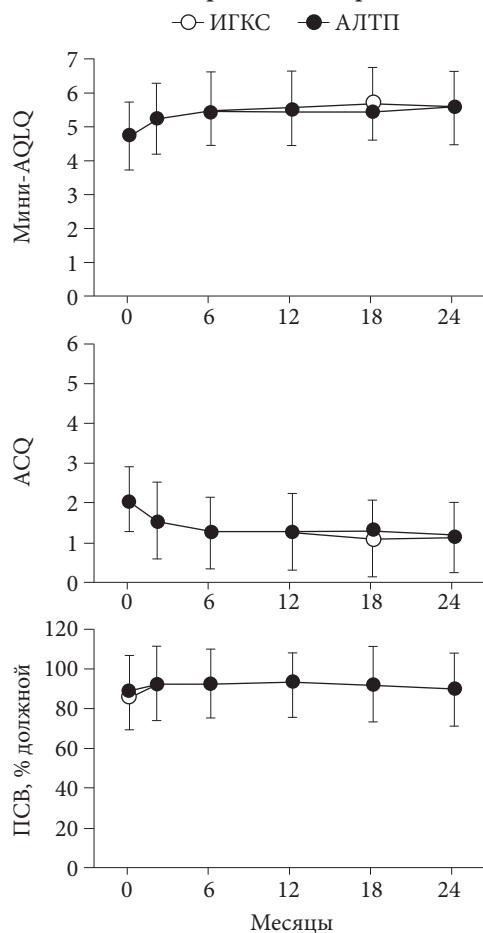
ростков и взрослых с уже установленным диагнозом заболевания.

Цистеиниловые лейкотриены, в избытке образующиеся при РВИ, усиливают вирусиндуцированное воспаление в дыхательных путях, участвуя наравне с другими медиаторами в формировании вирусиндуцированных обострений БА.

Антилейкотриеновый препарат монтелукаст характеризуется доказанной эффективностью в отношении профилактики вирусиндуцированных обострений БА у детей и подростков. В реальной клинической практике эффективность монтелукаста сопоставима с ИГКС в качестве монотерапии и с ДДБА в качестве дополнительной терапии к ИГКС. Монтелукаст может стать альтернативой для детей с астмой, чьи родители боятся применять ГКС-препараты.

Применение монтелукаста способствует улучшению контроля астмы и аллергического ринита, сокращает потребность в ГКС-препаратах, число незапланированных визитов к врачу и пропуски рабочих и учебных дней. Взрослые больные БА, особенно курильщики, пациенты с аспириновой БА и выраженным постнагрузочным бронхоспазмом, могут получить дополнительную пользу в результате применения монтелукаста в виде монотерапии или комбинации с ИГКС терапией. 🍌

А. Первая линия терапии



Б. Дополнительная терапия к ИГКС

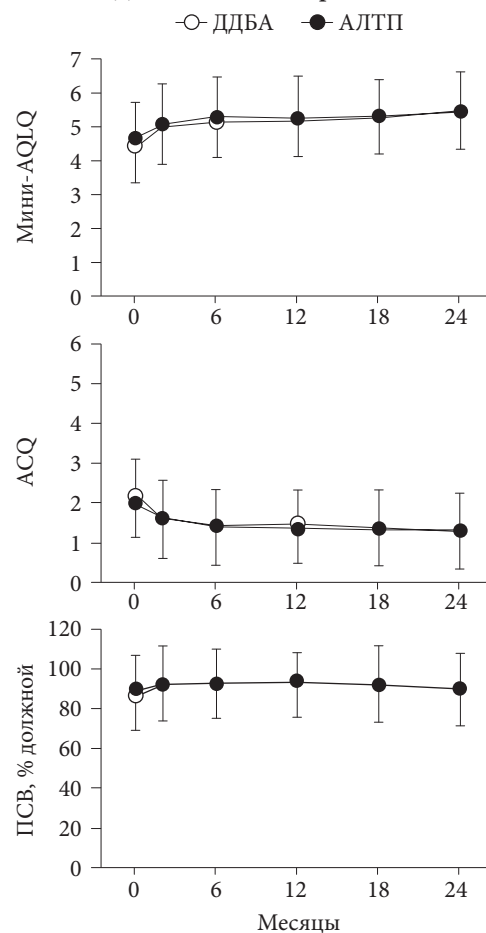


Рис. 8. Динамика в мини-AQLQ (качество жизни пациента с БА), ACQ (контроль БА) и ПСВ (функция легких) в течение двухлетнего периода терапии больных БА: ИГКС и антагонисты ЛТ-рецепторов (монтелукаст или зафирлукаст) (А), комбинированная терапия ДДБА и АЛТП (монтелукаст или зафирлукаст) (Б)

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 4-е изд. М., 2012.
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 963–974.
3. GINA 2015, ginasthma.org.
4. Reddel H., Ware S., Marks G. et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9150. P. 364–369.
5. Weiss S.T., Tager I.B., Muñoz A., Speizer F.E. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985. Vol. 131. № 4. P. 573–578.
6. Frick O.L., German D.F., Mills J. Development of allergy in children. I. Association with virus infections // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979. Vol. 63. № 4. P. 228–241.
7. Sigurs N., Gustafsson P.M., Bjarnason R. et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 2. P. 137–141.
8. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life // *Thorax.* 2010. Vol. 65. № 12. P. 1045–1052.
9. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years // *Lancet.* 1999. Vol. 354. № 9178. P. 541–545.
10. Szabo S.M., Levy A.R., Gooch K.L. et al. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy // *Paediatr. Respir. Rev.* 2013. Vol. 13. Suppl. 2. P. S9–S15.
11. Stein R.T. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? // *Paediatr. Respir. Rev.* 2009. Vol. 10. Suppl. 1. P. 29–31.
12. Kusel M.M., de Klerk N.H., Kebadze T. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 5. P. 1105–1110.



13. Takeyama A., Hashimoto K., Sato M. et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years // *Eur. J. Pediatr.* 2014. Vol. 173. № 7. P. 959–966.
14. O'Callaghan-Gordo C., Bassat Q., Díez-Padriza N. et al. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e69370.
15. Woodruff P., Bhakta N., Fahy J. Asthma: Pathogenesis and Phenotypes // Murrey and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Elsevier Inc., 2016. P. 713–730.
16. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. № 3. P. 133–138.
17. Martinez F.D., Stern D.A., Wright A.L. et al. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 102. № 6. Pt. 1. P. 915–920.
18. 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.
19. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 178. № 7. P. 667–672.
20. Sly P.D., Boner A.L., Björkstén B. et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9643. P. 1100–1106.
21. Johnston N.W., Johnston S.L., Duncan J.M. et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. № 1. P. 132–138.
22. Longini I.M.Jr., Monto A.S., Koopman J.S. Statistical procedures for estimating the community probability of illness in family studies: rhinovirus and influenza // *Int. J. Epidemiol.* 1984. Vol. 13. № 1. P. 99–106.
23. Freymuth F., Vabret A., Brouard J. et al. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children // *J. Clin. Virol.* 1999. Vol. 13. № 3. P. 131–139.
24. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults // *BMJ.* 1993. Vol. 307. № 6910. P. 982–986.
25. Teichtahl H., Buckmaster N., Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma // *Chest.* 1997. Vol. 112. № 3. P. 591–596.
26. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K. et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. № 22. P. 2453–2459.
27. Edwards M.R., Bartlett N.W., Hussell T. et al. The microbiology of asthma // *Nat. Rev. Microbiol.* 2012. Vol. 10. № 7. P. 459–471.
28. Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. № 36. P. 13562–13567.
29. Green R.M., Custovic A., Sanderson G. et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study // *BMJ.* 2002. Vol. 324. № 7340. P. 763.
30. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 11. P. 1005–1015.
31. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F. et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 15. P. 1487–1495.
32. Kloepper K.M., Lee W.M., Pappas T.E. et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133. № 5. P. 1301–1307.
33. Hansel T.T., Johnston S.L., Openshaw P.J. Microbes and mucosal immune responses in asthma // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9869. P. 861–873.
34. Macaubas C., de Klerk N.H., Holt B.J. et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years // *Lancet.* 2003. Vol. 362. № 9391. P. 1192–1197.
35. Bui R.H., Molinaro G.A., Kettering J.D. et al. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus // *J. Pediatr.* 1987. Vol. 110. № 1. P. 87–90.
36. Rabatić S., Gagro A., Lokar-Kolbas R. et al. Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus // *J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 175. № 1. P. 32–37.
37. Cheung D.S., Ehlenbach S.J., Kitchens R.T. et al. Cutting edge: CD49d+ neutrophils induce FcεpsilonRI expression on lung dendritic cells in a mouse model of postviral asthma // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185. № 9. P. 4983–4987.
38. Stephens R., Randolph D.A., Huang G. et al. ntigen-nonspecific recruitment of Th2 cells to the lung as a mechanism for viral infection-induced allergic asthma // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. № 10. P. 5458–5467.
39. Cheung D.S., Ehlenbach S.J., Kitchens T. et al. Development of atopy by severe paramyxoviral infection in a mouse model // *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2010. Vol. 105. № 6. P. 437–443.
40. Cheung D.S., Grayson M.H. Role of viruses in the development of atopic disease in pediatric patients // *Curr. Allergy Asthma. Rep.* 2012. Vol. 12. № 6. P. 613–620.
41. Al-Garawi A.A., Fattouh R., Walker T.D. et al. Acute, but not resolved, influenza A infection enhances susceptibility to house dust mite-induced allergic disease // *J. Immunol.* 2009. Vol. 182. № 5. P. 3095–3104.
42. Holtzman M.J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 8. P. 2741–2748.
43. Gavala M.L., Bertics P.J., Gern J.E. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma // *Immunol. Rev.* 2011. Vol. 242. № 1. P. 69–90.



44. Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201. № 6. P. 937–947.
45. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. № 9. P. 1023–1026.
46. Lopez-Souza N., Favoreto S., Wong H. et al. In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 6. P. 1384–1390.
47. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. № 5. P. 332–336.
48. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 8. Pt. 1. P. 1392–1397.
49. Matz J., Emmett A., Rickard K., Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 107. № 5. P. 783–789.
50. Walter M.J., Castro M., Kunselman S.J. et al. Predicting worsening asthma control following the common cold // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. № 6. P. 1548–1554.
51. Wark P.A., Grissell T., Davies B. et al. Diversity in the bronchial epithelial cell response to infection with different rhinovirus strains // *Respirology.* 2009. Vol. 14. № 2. P. 180–186.
52. Calvo C., Garcia M.L., Pozo F. et al. Role of rhinovirus C in apparently life-threatening events in infants, Spain // *Emerg. Infect. Dis.* 2009. Vol. 15. № 9. P. 1506–1508.
53. Calışkan M., Bochkov Y.A., Kreiner-Møller E. et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 15. P. 1398–1407.
54. Van Ly D., King N.J., Moir L.M. et al. Effects of $\beta(2)$ agonists, corticosteroids, and novel therapies on rhinovirus-induced cytokine release and rhinovirus replication in primary airway fibroblasts // *J. Allergy (Cairo).* 2011. [Epub. 2011. Oct. 24].
55. Tacon C.E., Newton R., Proud D., Leigh R. Rhinovirus-induced MMP-9 expression is dependent on Fra-1, which is modulated by formoterol and dexamethasone // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. № 9. P. 4621–4630.
56. Papi A., Contoli M., Adcock I.M. et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor κ B and c-Jun N-terminal kinase activation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132. № 5. P. 1075–1085.
57. Grünberg K., Sharon R.F., Sont J.K. et al. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma: effect of treatment with inhaled corticosteroids before and during experimental infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 10. Pt. 1. P. 1816–1822.
58. Grünberg K., Sharon R.F., Hiltermann T.J. et al. Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol. 30. № 7. P. 1015–1023.
59. Gustafson L.M., Proud D., Hendley J.O. et al. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996. Vol. 97. № 4. P. 1009–1014.
60. Farr B.M., Gwaltney J.M.Jr., Hendley J.O. et al. A randomized controlled trial of glucocorticoid prophylaxis against experimental rhinovirus infection // *J. Infect. Dis.* 1990. Vol. 162. № 5. P. 1173–1177.
61. Harrison T.W., Osborne J., Newton S., Tattersfield A.E. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 363. № 9405. P. 271–275.
62. FitzGerald J.M., Becker A., Sears M.R. et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations // *Thorax.* 2004. Vol. 59. № 7. P. 550–556.
63. Osborne J., Mortimer K., Hubbard R.B. et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 180. № 7. P. 598–602.
64. Ducharme F.M., Lemire C., Noya F.J. et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 4. P. 339–353.
65. Oliver B.G., Robinson P., Peters M., Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44. № 6. P. 1666–1681.
66. Furukawa E., Ohru T., Yamaya M. et al. Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infection // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. Vol. 34. № 5. P. 704–711.
67. Van Ly D., Faiz A., Jenkins C. et al. Characterising the mechanism of airway smooth muscle $\beta 2$ adrenoceptor desensitization by rhinovirus infected bronchial epithelial cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 2. P. e56058.
68. Wos M., Sanak M., Soja J. et al. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 10. P. 1082–1089.
69. Peters-Golden M., Henderson W.R.Jr. Leukotrienes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 18. P. 1841–1854.
70. Busse W., Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy // *Chest.* 2005. Vol. 127. № 4. P. 1312–1326.
71. Hallstrand T.S., Henderson W.R.Jr. An update on the role of leukotrienes in asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 10. № 1. P. 60–66.
72. Mehrotra A.K., Henderson W.R.Jr. The role of leukotrienes in airway remodeling // *Curr. Mol. Med.* 2009. Vol. 9. № 3. P. 383–391.
73. McCarthy M.K., Weinberg J.B. Eicosanoids and respiratory viral infection: coordinators of inflammation and potential therapeutic targets // *Mediators Inflamm.* 2012 [Epub. 2012. May 15].
74. Seymour M.L., Gilby N., Bardin P.G. et al. Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from nonatopic subjects // *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 185. № 4. P. 540–544.
75. Gentile D.A., Fireman P., Skoner D.P. et al. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. Vol. 91. № 3. P. 270–274.



76. Matsuse H., Hirose H., Tsuchida T. et al. Effects of respiratory syncytial virus infection on dendritic cells and cysteinyl leukotrienes in lung tissues of a murine model of asthma // *Allergol. Int.* 2007. Vol. 56. № 2. P. 165–169.
77. Van Schaik S.M., Tristram D.A., Nagpal I.S. et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 103. № 4. P. 630–636.
78. Wedde-Beer K., Hu C., Rodriguez M.M., Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002. Vol. 282. № 5. P. L1143–1150.
79. Amrani Y., Moore P.E., Hoffman R. et al. Interferon-gamma modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 11. P. 2098–2101.
80. Fey C., Thyroff-Friesinger U., Jones S. Bioequivalence of two formulations of montelukast sodium 4 mg oral granules in healthy adults // *Clin. Transl. Allergy.* 2014. Vol. 4. № 29.
81. Barnes N.C., Miller C.J. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials // *Thorax.* 2000. Vol. 55. № 6. P. 478–483.
82. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J. et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120. № 3. P. e702–712.
83. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.
84. Peng W.S., Chen X., Yang X.Y., Liu E.M. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014. Vol. 25. № 2. P. 143–150.
85. Matsuse H., Fukahori S., Tsuchida T. et al. Effects of a short course of pranlukast combined with systemic corticosteroid on acute asthma exacerbation induced by upper respiratory tract infection // *J. Asthma.* 2012. Vol. 49. № 6. P. 637–641.
86. Matsuse H., Tsuchida T., Fukahori S. et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations // *Allergy Rhinol. (Providence).* 2013. Vol. 4. № 3. P. e127–131.
87. Venarske D.L., Busse W.W., Griffin M.R. et al. The relationship of rhinovirus-associated asthma hospitalizations with inhaled corticosteroids and smoking // *J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 193. № 11. P. 1536–1543.
88. Matsuse H., Kondo Y., Saeki S. et al. Naturally occurring parainfluenza virus 3 infection in adults induces mild exacerbation of asthma associated with increased sputum concentrations of cysteinyl leukotrienes // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 138. № 3. P. 267–272.
89. Dworski R., Fitzgerald G.A., Oates J.A., Sheller J.R. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 149. № 4. Pt. 1. P. 953–959.
90. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 168. № 11. P. 1308–1311.
91. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 495–503.
92. Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E. et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. № 1. P. 9–14.
93. Price D., Musgrave S.D., Shepstone L. et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 18. P. 1695–1707.

A Role of Respiratory Viruses in Development of Bronchial Asthma and Its Complications: Potential Way for Therapeutic Intervention

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144031@gmail.com

Respiratory viral infections are the most common cause resulting in development of bronchial obstructive syndrome (BOS) in early children, and in children, adolescents and adults most frequently trigger exacerbations of bronchial asthma (BA). Moreover, BOS in children sick with respiratory viral infections, especially caused by rhinoviruses or RSV, is associated with elevated risk of developing BA in the future. The majority of patients suffering from BA well respond to treatment with inhaled glucocorticosteroids and beta-2-agonists; however, such agents may exhibit insufficient efficacy in therapy of virus-induced exacerbations of BA. Here, an interaction between respiratory viruses, allergens and BA, causes of developing virus-induced BA exacerbations as well as a role of anti-leukotriene drugs in BA therapy of and prevention of virus-induced exacerbations are discussed.

Key words: respiratory viruses, virus-induced asthma, bronchial obstructive syndrome in children, montelukast



XV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ"

с международным участием

25–27 октября 2016 года, Москва,

гостиничный комплекс "КОСМОС"
проспект Мира, 150

www.congress2016.pedklin.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ:

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ДЕТСКОГО
ВОЗРАСТА**

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ

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

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

им. академика Ю.Е. Вельтищева

Оргкомитет конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Тел.: +7 (499) 487-05-69, моб. +7 (926) 525-16-82

Факс: +7 (495) 484-58-02

E-mail: congress@pedklin.ru



Вторичные иммунодефицитные состояния – междисциплинарная проблема. Дискуссия продолжается

В Москве 25–26 февраля 2016 г. состоялась Всероссийская конференция «Аллергология и иммунология: клинические рекомендации в практику врача», организованная Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Институтом иммунологии ФМБА России. Основной темой конференции стало внедрение профильных клинических рекомендаций в практику врачей различных специальностей для повышения качества медицинской помощи. Программа конференции предусматривала проведение симпозиума, организованного при поддержке компании «Петровакс Фарм». В ходе мероприятия эксперты Института иммунологии ФМБА России обсудили вопросы применения иммуномодулирующих препаратов у пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями в клинической практике различных отраслей медицины.

В настоящее время лечение заболеваний, связанных с нарушением в иммунной системе, предполагает обязательное применение иммуномодуляторов. Алгоритм лечения пациентов с инфекционными заболеваниями, гнойно-септическими процессами, онкологических больных, получающих химио- и радиотерапию, предусматривает использование препаратов, характеризующихся иммуномодулирующей активностью. Среди них особое место занимает Полиоксидоний®. Препарат обладает иммуномодулирующими, антиоксидантными, детоксицирующими и противовоспалительными свойствами. Включение данного препарата в схемы лечения заболеваний, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитных состояний, рекомендовано РААКИ.



Профессор
А.В. Караулов

Открывая симпозиум, ведущий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, научный руководитель Института аллергологии и клинической иммунологии, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Александр Викторович КАРАУЛОВ отметил, что на сегодняшний день проблема лечения вторичных иммунодефицитов претерпела существенные изменения. В ре-

зультате многолетних интенсивных исследований отечественными учеными создан и успешно внедрен в клиническую практику уникальный иммуностропный препарат многогранного фармакологического действия Полиоксидоний®. Его применение в комплексной терапии различных заболеваний, в том числе тяжелых патологий, позволяет значительно сократить сроки лечения, снизить риск возможных осложнений и восстановить эффективную работу системы иммунитета.



Сателлитный симпозиум компании «Петровакс Фарм»

Вторичная иммунная недостаточность: терминология, классификация, дискуссионные проблемы диагностики, терапии и профилактики

В начале своего выступления Людмила Васильевна ЛУСС, д.м.н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением Института иммунологии ФМБА России, отметила, что основной функцией иммунной системы является сохранение гомеостаза. Сохранение постоянства внутренней среды организма обеспечивает иммунная система с помощью факторов врожденного (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры) и приобретенного (адаптивного) (Т- и В-клетки, ответственные за клеточный и гуморальный ответ) иммунитета.

Врожденный иммунитет реализуется без распознавания чужеродных антигенов, не требует предварительного контакта с микроорганизмами или их антигенами и связан с воспалительной реакцией. После первичного контакта с чужеродным элементом факторы неспецифического иммунитета не сохраняют память.

Приобретенный, или адаптивный (антигенспецифический), иммунитет проявляет активность после длительного и сложного процесса, связанного с размножением лимфоцитов и их дифференцировкой в эффекторные (исполнительные) клетки. К конкретным антигенам вырабатываются антитела. Созревают клоны клеток памяти, которые будут участвовать в уничтожении конкретного антигена при его последующем внедрении. Как правило, понятие «иммунитет» отождествляют с антигенспецифической составляющей.

Воздействие на иммунную систему абсолютно здорового человека экзогенных и эндогенных неблагоприятных факторов способно приводить к нарушению функци-

онирования иммунной системы, формированию иммунодефицитных состояний. Чаще подобные изменения носят обратимый характер. Но в ряде случаев после воздействия факторов, приводящих к массивному уничтожению лимфоцитов (радиация, химическое воздействие), восстановить генерацию новых клонов лимфоцитов практически невозможно. Для любой дисфункции иммунной системы как врожденного, так и приобретенного характера свойственны снижение количества клеток иммунной системы и их функциональной активности, нарушение процессов их дифференцировки, пролиферации, адаптации, нарушение межклеточного взаимодействия. Такие нарушения влияют на клиническое течение сопутствующих соматических заболеваний и приводят к развитию осложнений.

Выделяют два основных вида дисфункции иммунной системы – первичные и вторичные. Под первичными иммунодефицитными состояниями понимают врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами. Это стойкое нарушение эффекторной функции поврежденного звена иммунитета, характеризующееся стабильностью и воспроизводимостью лабораторных показателей. По выраженности изменений в иммунной системе можно составлять прогноз заболевания.

Вторичная иммунная недостаточность (ВИН) – расстройство функционирования иммунной системы, развивающееся в постнатальном периоде или у взрослых, характеризующееся нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток иммунной системы и не являющееся следствием генетических дефектов.



Профессор
Л.В. Лусс

Развитие ВИН чаще имеет место:

- ✓ у лиц конкретных возрастных групп (ранний детский, пожилой и старческий возраст);
- ✓ лиц, проживающих и работающих в экологически неблагоприятных условиях, подвергающихся постоянному радиационному или химическому воздействию;
- ✓ лиц определенных профессий, в частности подвергающихся постоянному стрессу (летчики, подводники), сверхвысоким физическим нагрузкам (спортсмены), высоким и низким температурным режимам;
- ✓ больных, перенесших тяжелые истощающие инфекции или травмы.

Ослаблению функций иммунитета способствуют такие факторы, как плохая экология, острый и хронический стресс, тяжелые физические или интеллектуальные нагрузки, переутомление и недосыпание. Не следует забывать и о такой проблеме, как нерациональное питание. Часто в стремлении похудеть люди прибегают к диетам, противоречащим всем канонам диетологии, не соответствующим ни по объемам, ни по соотношению пищевых ингредиентов массе тела и энергетическим затратам. Не последнюю роль в снижении иммунитета играют малоподвижный образ жизни, хронические рецидивирующие вялотекущие инфекционно-воспалительные



заболевания, бесконтрольный прием лекарственных средств, полипрагмазия.

В механизме формирования ВИН особое значение имеют:

- ✓ гибель клеток иммунной системы – тотальная либо избирательная (ионизирующая радиация, введение цитостатиков, применение иммунодепрессантов, химиотерапевтических средств);
- ✓ несбалансированное преобладание активности регуляторных клеток и супрессорных факторов;
- ✓ нарушение функции иммунцитов;
- ✓ неадекватный ответ иммунной системы из-за нарушения презентации антигена, межклеточной кооперации, гуморального иммунного ответа и снижения количества клеток, синтезирующих иммуноглобулины.

Все это приводит к развитию неадекватного иммунного ответа, формированию синдрома системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome – SIRS). Для SIRS характерно наличие не менее двух из следующих признаков: изменение температуры тела как в сторону снижения, так и в сторону повышения, тахикардия, одышка или гипервентиляция, изменение содержания лейкоцитов в периферической крови¹.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ВИН может развиваться при различных вирусных инфекциях: гриппе, вирусном гепатите, кори, цитомегаловирусной инфекции и др. Вирусы обладают тропностью к иммунокомпетентным клеткам – лимфоцитам и макрофагам, что приводит к подавлению их функциональной активности, способности к синтезу цитокинов, антител и разрушению клеток-мишеней. Инфицируя макрофаги, вирусы нарушают процессы презентации антигена,

подавляя способность макрофагов к перевариванию и поглощению чужеродных антигенов. При вирусных инфекциях часто отмечается снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, бактерицидной и переваривающей активности нейтрофильных гранулоцитов. Как следствие – бактериальные осложнения при вирусных инфекциях. При тяжелых вирусных инфекциях не исключены изменения в гуморальном звене иммунитета.

При бактериальных инфекциях в основе механизма иммунной дисфункции лежит снижение активности системы комплемента, его компонентов, уровня пропердина, поглотительной активности фагоцитов, бактерицидной активности фагоцита крови. Снижение бактерицидности чревата прежде всего вторичным инфицированием слизистой оболочки и кожи стафилококком, кишечной палочкой, грибами.

ВИН классифицируют в зависимости от вида, обратимости дисфункции иммунной системы и вариантам клинического течения.

Косновным формам ВИН относят:

- ✓ приобретенную – развивается при поражении непосредственно клеток иммунной системы (ВИЧ-инфекция);
- ✓ индуцированную – возникает под воздействием химических, физических, биологических факторов, на фоне тяжелых нейроэндокринных и обменных заболеваний;
- ✓ спонтанную – развивается без видимых причин, характеризуется наличием клинических признаков иммунной недостаточности.

По обратимости дисфункции иммунной системы различают обратимые и необратимые вторичные иммунодефицитные состояния. Существуют три варианта течения. Первый: наличие клинических

и лабораторных маркеров ВИН. При таком течении патогенетически обоснованным считается включение в комплексную терапию иммуномодуляторов. Второй вариант: наличие только клинических признаков ВИН при нормальной иммунограмме. В этом случае показано назначение иммуномодулирующей терапии. Третий вариант течения: имеются изменения в иммунном статусе, касающиеся чаще всего одного из звеньев иммунитета, но отсутствуют клинические признаки. В такой ситуации не следует спешить с назначением иммуномодуляторов. За больным достаточно наблюдать. Как показывает практика, через два-три месяца изменения исчезают.

Диагностика ВИН основывается на результатах анализа комплексного обследования, включающего анамнез жизни, анализ истории болезни, оценку клинических проявлений, анализ данных клинико-лабораторного и иммунологического обследования (по показаниям). Тщательно собранный анамнез (опрос больного и изучение медицинской документации) позволяет установить наличие повышенной инфекционной заболеваемости (частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), рецидивирующие, хронические, вялотекущие инфекционно-воспалительные заболевания различной этиологии и локализации), торпидность к проводимой адекватной стандартной терапии. Кроме того, нередко наблюдаются субфебрилитет, лимфаденопатии. Следует учитывать изменения лабораторных показателей, соответствующих нозологической форме заболевания.

Важный момент: диагноза ВИН не существует, он не представлен в Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

¹ Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.



Сателлитный симпозиум компании «Петровакс Фарм»

ВИН – это прежде всего клиническое понятие. Именно поэтому основным признаком ВИН считается повышенная инфекционная заболеваемость. О наличии иммунодефицита могут свидетельствовать также результаты доступного для любого лечебного учреждения обследования. Гемограмма – совокупность количественных и качественных показателей, характеризующих клеточный состав периферической крови. При наличии ВИН гемограмма покажет изменения содержания форменных элементов в периферической крови, в частности:

- снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G;
- снижение содержания лимфоцитов;
- уменьшение функциональной активности фагоцитов, компонента;
- нарушение продукции интерферонов;
- дисбаланс синтеза цитокинов Th₁- и Th₂-клетками;
- изменения состояния спонтанного и индуцированного апоптоза;
- снижение аффинности антигенов к общей антигенной детерминантности.

Для практического врача изменения в иммунограмме при иммунодефицитных состояниях крайне важны, поскольку ему необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями и состояниями, которые могут сопровождаться аналогичными изменениями, в первую очередь с первичными иммунодефицитами.

Для ВИН характерна лимфопения на фоне ВИЧ-инфекции, заболеваний тимуса, особенно опухолевых, применения медикаментов, цитостатиков, проведения лучевой терапии, ультрафиолетового облучения, при голодании, Т-клеточном иммунодефиците. Нейтропения (снижение содержания нейтрофилов) может наблюдаться при пластической анемии,

использовании медикаментов, снижающих образование клеток крови. Например, лекарственная нейтропения отмечается при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Лейкоцитоз может свидетельствовать о недостаточности адгезии лимфоцитов. Тромбоцитопения может быть обусловлена гипоплазией мегакариоцитарного ростка в костном мозге, приемом ряда лекарственных средств, в частности левомицетина, цитостатина, цитостатиков, антидифтерийных препаратов, препаратов золота. При тромбоцитопении у мальчиков необходимо исключить синдром Вискотта – Олдрича. Очень многие хронические заболевания сопровождаются анемией. Это может быть связано с хронической кровопотерей при язвенных болезнях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), онкологических заболеваниях, использовании лекарственных средств. Аномалии клеток (лейкоцитов, тромбоцитов) имеют место при приеме ряда препаратов.

Уровень IgM может избирательно изменяться при синдроме Вискотта – Олдрича, полном дефекте IgG2, облучении, голодании. Уровень IgG снижается при энтеропатии, заболеваниях тонкого кишечника, нефротическом синдроме. Уровень IgG менее 200 мг/дл свидетельствует о тяжелой недостаточности синтеза антител, что позволяет предположить наличие первичного иммунодефицита. Уровень IgA может быть проявлением первичного иммунодефицита и наблюдаться при рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваниях. Уровень IgE повышен у пациентов с абсцессами, частичной Т-клеточной недостаточностью, аллергическими заболеваниями и паразитарными инфекциями.

Дифференциальную диагностику ВИН проводят с первичными иммунодефицитами и со всеми

Тактика ведения пациентов при ВИН, возникающей на фоне различных соматических заболеваний, торпидных к традиционным методам лечения, предусматривает адекватную базисную терапию основного заболевания

рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями, не связанными с иммунодефицитами.

Для ВИН характерны повторные неосложненные локальные инфекции, хронические инфекции, чаще моноочаговые. Обострения инфекций нередко провоцируются внешним контактом и/или связаны с патогенной флорой, а не сапрофитной. ВИН может развиваться в любом возрасте, зависит от действия этиологического фактора.

При ВИН прогноз, как правило, благоприятный, нередко имеет место спонтанное выздоровление. Лечение при ВИН в основном направлено на устранение провоцирующего фактора. Необходимы своевременное адекватное лечение и контроль сопутствующих соматических заболеваний.

При ВИН изменения в иммунном статусе либо отсутствуют, либо носят случайный характер. Глубина дефектов незначительна (менее 20% нормы).

Лечение ВИН проводят в амбулаторно-поликлинических условиях. Госпитализация показана только при тяжелом и/или осложненном течении инфекционно-воспалительного заболевания.

Выделяют медикаментозное и немедикаментозное лечение. Немедикаментозное лечение предполагает устранение контакта с инфекцией, химическими, радиационными факторами. Имеются в виду снижение негативного влияния факторов внешней среды, ограничение



воздействия стресса, борьба с полипрагмазией, правильное питание, образовательные программы для пациентов, физическое воспитание, занятия спортом.

Медикаментозная терапия предусматривает специфические и неспецифические методы. К специфическим методам относятся вакцинация, введение иммуноглобулинов, специфическая адаптивная клеточная иммунотерапия и др.

Одним из основных методов неспецифической коррекции дисфункции иммунной системы является иммуномодулирующая терапия. Иммуномодуляторы – лекарственные средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают нарушенный иммунный ответ.

Цель назначения иммуномодуляторов – повысить эффективность этиотропной терапии, увеличить длительность ремиссии, снизить частоту обострений при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях, нормализовать нарушенные параметры иммунного статуса.

В клинической практике широко распространены три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные препараты микробного происхождения, эндогенные (цитокины, интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа, иммунорегуляторные пептиды тимического и костномозгового происхождения) и химически чистые синтетические препараты – низкомолекулярные и высокомолекулярные (Полиоксидоний).

Наиболее перспективными считаются химически чистые синтетические препараты. При химическом синтезе в молекулу закладывают те свойства, которые хотят получить. По сравнению с биологическими препаратами, содержащими примеси и характеризующимися побочными эффектами, химически синтезированные препараты наиболее безопасны.

Иммуномодуляторы назначаются при повышенной инфекционной заболеваемости, рецидивирующих инфекционных заболеваниях различной локализации, в целях профилактики обострения инфекций, восстановления иммунитета у лиц, подвергающихся постоянному воздействию малых доз радиации или химических факторов, при септических состояниях, перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии у лиц, часто и длительно болеющих.

К иммуномодуляторам предъявляются следующие основные требования:

- высокий профиль безопасности и доказанная эффективность;
- применение в любом возрасте, при разных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести;
- хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, применяемыми при инфекционных и воспалительных заболеваниях;
- использование у пациентов с аллергическими заболеваниями;
- возможность легкой доставки в область назначения и применение непарентеральным путем.

Перечисленным требованиям в полной мере отвечает препарат Полиоксидоний®.

Основой механизма иммуномодулирующего действия препарата Полиоксидоний® является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования. Под действием Полиоксидония нормализуется как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. Полиоксидоний® увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций, восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях. Наряду с иммуномодулирующим действием Полиоксидоний® обладает выра-

женной детоксикационной и антиоксидантной активностью, которые определяются структурой препарата и не связаны с активацией иммунных механизмов. Препарат блокирует и удаляет из организма растворимые токсические вещества и микрочастицы, активные радикалы, тем самым снижает остроту воспалительного процесса и улучшает самочувствие пациента в первые сутки лечения.

Полиоксидоний® – химически чистый препарат, не несет в себе чужеродной антигенной нагрузки, не содержит растительных компонентов и поэтому может применяться в том числе у пациентов с аллергической патологией. Препарат хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов, сочетается с любыми лекарственными средствами, принимаемыми при сопутствующих заболеваниях, имеет широкую линейку форм выпуска.

Полиоксидоний® – идеальный иммуномодулятор, сочетающий в себе высокую клинико-иммунологическую эффективность и безопасность.

Прогноз ВИН при адекватной терапии и профилактике всегда благоприятный. Часто отмечается спонтанное выздоровление.

Больные с признаками ВИН должны находиться под наблюдением врачей первичного звена – терапевта, педиатра. Эти специалисты определяют, имеются ли показания к применению иммуномодулирующей терапии, и назначают иммуномодулятор, дозу, схему, длительность терапии. У пациентов с признаками ВИН желательно проводить диспансеризацию за две-три недели до сезонных вспышек инфекций.

Важный момент: гипердиагностика ВИН и необоснованное назначение иммуномодуляторов могут приводить к дисфункции иммунной системы и дискредитировать необходимость назначения и эффективность иммуномодуляторов.



Сателлитный симпозиум компании «Петровакс Фарм»

Тактика ведения пациентов при ВИН, возникающей на фоне различных соматических заболеваний, торпидных к традиционным методам лечения, предусматри-

вает грамотный подбор адекватной базисной терапии основного заболевания.

Завершая выступление, профессор Л.В. Лусс подчеркнула, что

иммуномодуляторы не применяются в отсутствие клинических симптомов, а также на основании неинформативных тестов *in vitro*.

Иммуномодуляторы и их место в лечении заболеваний, протекающих в сочетании с ВИН у взрослых и детей. Когда назначать?

Основная функция иммунной системы состоит в освобождении внутренней среды организма от чужеродной генетической информации (антигенов), что обеспечивает его защиту от внешней и внутренней агрессии, чаще инфекции. Иммунная система, активно участвующая в сохранении биологической индивидуальности организма, является самостоятельной интегральной системой. При адекватном иммунном ответе заболевание либо не развивается, либо имеет циклическое течение и завершается быстрым и полным выздоровлением. Именно поэтому, по мнению Татьяны Германовны ФЕДОСКОВОЙ, д.м.н., ведущего научного сотрудника Института иммунологии ФМБА России, прежде чем назначать иммуномодулятор, нужно убедиться, что он необходим пациенту.

Нарушения функционирования иммунной системы приводят к развитию ВИН. На фоне ослабленного иммунитета наблюдаются переход острых инфекций в хронические, частое обострение хронических инфекций (хронического синусита, тонзиллита, бронхита, отита), рост оппортунистических инфекций (кандидоза слизистых оболочек, герпетической инфекции), развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний.

К факторам, ослабляющим иммунитет, относятся, в частности, нерациональное питание, стрессы, бесконтрольный прием антибиотиков, негативные факторы окружающей среды, хронические соматические заболевания.

Установлено, что 85% пациентов, особенно детского возраста из группы часто и длительно болеющих, страдают аллергией. Инфекции и аллергия – часто связанные и потенцирующие друг друга патологические процессы. Особую актуальность проблема приобретает у часто и длительно болеющих лиц. У них нарушается функционирование различных органов и систем, снижается иммунорезистентность и наблюдается срыв компенсаторно-адаптивных механизмов, страдает качество жизни, меняется режим двигательной активности. Имеет место частое и неоправданное применение большого количества лекарственных средств.

Частые обострения герпетической инфекции, частые ОРВИ – по сути маркеры дисфункции иммунной системы. Причинами частых обострений вялотекущих хронических воспалительных заболеваний, ОРВИ, герпеса могут быть недолеченность, незрелость внутренних органов у детей раннего возраста, аллергия, развитие толерантности микробной флоры, наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ, бесконтрольное и неадекватное применение лекарственных средств. Длительный субфебрилитет не всегда свидетельствует о формировании ВИН. Он может иметь место при повышенном внутричерепном давлении, заболевании почек и центральной нервной системы.

У пациентов с аллергическими заболеваниями лимфаденопатия – явление частое. И это не случайно: минимальные персис-



Д.м.н.
Т.Г. Федоскова

тирующие воспаления прежде всего развиваются в уязвимой лимфоидно-железистой ткани. Возможны заболевания ротовой полости, ЛОР-органов, паразитарные инвазии, гепатит, инфекционные заболевания мочеполовой системы.

Коррекция иммунодефицитных состояний предусматривает назначение иммуномодуляторов при наличии стойких клинических симптомов ВИН. Иммуномодуляторы – лекарственные препараты, назначаемые либо при неэффективности стандартной терапии, либо для ее усиления.

Назначая иммуномодулятор, необходимо подтвердить целесообразность его применения, тщательно подобрать дозу. Бесконтрольное применение иммуномодулятора недопустимо.

В группу риска по развитию ВИН входят лица пожилого возраста, дети, лица, проживающие в экологически неблагоприятных регионах, лица определенных профессий, больные, перенесшие тяжелые истощающие инфекции. Усилия врача должны быть направлены на оптимизацию этиотропной терапии, уменьшение



тяжести клинических проявлений заболевания, нормализацию сниженных функций иммунитета, профилактику осложнений. Иммуномодуляторы позволяют контролировать рост заболеваемости и осложнений, состояние больных с неадекватным ответом на проводимую фармакотерапию. Тактика ведения больных аллергическими заболеваниями при ОРВИ должна предусматривать патогенетический подход, комплексность и этапность терапии. Фармакотерапия предполагает не только симптоматическое лечение ОРВИ (противовирусные препараты, НПВП, отхаркивающие средства), но также усиление базисной терапии аллергических заболеваний, лечение сопутствующих заболеваний, по показаниям – иммунокоррекцию.

Для детей с аллергопатологией показаниями к применению иммуномодуляторов являются ОРВИ, затяжная хроническая гнойная инфекция, длительная персистенция вирусной бактериальной инфекции и внутриклеточных возбудителей, выявление в случае тяжелых клинических форм аллергопатологии признаков угнетения иммунного ответа, частые обострения очагов хронической инфекции.

При назначении иммуномодуляторов следует учитывать, что они не обладают избирательной способностью ингибировать Th_2 -клеточный ответ и стимулировать Th_1 -ответ. Слишком частое назначение курсов иммуномодулирующей терапии не всегда приводит

к повышению терапевтического эффекта. Больным с тяжелой аллергической патологией лечение иммуномодуляторами обязательно следует проводить при динамическом иммунологическом исследовании. С большой осторожностью иммуномодуляторы назначают больным с поливалентной лекарственной аллергией и пациентам с переносимостью бактериальных и вирусных вакцин.

Иммуномодуляторы применяются в основном в составе комплексного лечения. В виде монотерапии их используют только для восстановления иммунитета после перенесенных истощающих заболеваний, профилактики инфекций и восстановления иммунитета у онкологических больных, а также перед началом осенне-зимнего сезона у пациентов, входящих в группу риска по развитию ВИН. В клинической практике используются иммуномодуляторы трех основных групп: эндогенные, экзогенные и химически чистые синтетические. Сегодня особое внимание приковано к химически чистым препаратам. Они повышают способность нейтрофилов захватывать и убивать поглощенный *Staphylococcus aureus* периферической крови, оказывают модулирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, усиливают факторы врожденного иммунитета и повышают естественную резистентность организма к бактериям и вирусам.

Яркий представитель этой группы Полиоксидоний® (азоксимера бромид) разрешен к приме-

нию в России с 1996 г. Результаты 20-летнего мониторинга показали, что Полиоксидоний® – препарат с высоким профилем безопасности. Азоксимера бромид – единственный препарат, созданный с помощью направленного химического синтеза, не несет чужеродной антигенной нагрузки, а значит, его можно использовать у пациентов с аллергическими заболеваниями. N-оксидные группы обеспечивают водорастворимость, биодеградацию в организме, высокую детоксикационную и антиоксидантную способность². Препарат блокирует растворимые токсические вещества и микрочастицы, снижает интоксикационную нагрузку и быстро улучшает самочувствие.

Азоксимера бромид – единственный препарат, влияющий на все звенья врожденного иммунитета и имеющий солидную доказательную базу³⁻⁵.

Азоксимера бромид в три раза снижает заболеваемость ОРВИ и гриппом у часто и длительно болеющих детей⁶.

Применение азоксимера бромида в остром периоде ОРВИ снижает риск синуситов и отитов. Кроме того, препарат уменьшает риск развития инфекций нижних дыхательных путей, включая пневмонию⁷.

Показано, что на фоне применения азоксимера бромида в остром периоде респираторной инфекции в два раза сокращалась длительность катаральных явлений и длительность заболевания, в три раза быстрее купировались симптомы интоксикации^{7,8}.

² Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – препарат нового поколения с известной структурой и механизмом действия // Иммунология. 2000. № 5. С. 24–28.

³ Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 6. С. 49–54.

⁴ Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферонов // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 88–91.

⁵ Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 6. С. 21–25.

⁶ Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония // Иммунология. 2005. Т. 26. № 4. С. 215–217.

⁷ Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2015. № 3. С. 62–67.

⁸ Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В. и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 11. Эпидемиология и инфекции. № 1. С. 12–20.



Сателлитный симпозиум компании «Петровакс Фарм»

Наличие нескольких лекарственных форм позволяет практически врачу подобрать оптимальную в зависимости от нозологической формы заболевания, степени его тяжести и стадии, сопутствующих заболеваний, возраста пациента. Лиофилизат 3 мг (6 мг) для приготовления раствора для инъекций применяется у детей с шестиме-

сячного возраста и взрослых, суппозитории 6 мг и 12 мг – у взрослых и детей с шести лет, таблетки 12 мг – у взрослых и подростков старше 12 лет.

Подводя итог, Т.Г. Федоскова констатировала, что перед назначением иммуномодуляторов необходимо определить показания для применения данной

группы лекарственных средств, установить возможность их использования у конкретного пациента, предложить дозы и схемы иммуномодулирующей терапии. Необходимо помнить, что показанием к назначению иммуномодулятора является наличие клинических симптомов иммунной недостаточности.

Антигенный эффект макромолекул

Иммунная система человека выполняет важную функцию сохранения постоянства внутренней среды организма путем распознавания и элиминации антигенных чужеродных молекул. Эта функция иммунной системы осуществляется с помощью факторов врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Врожденный иммунитет наиболее ранний в эволюционном плане, существует у всех многоклеточных, то есть ему уже свыше 2 млрд лет. Адаптивный иммунитет присущ только позвоночным, а значит, его возраст – 400–500 млн лет, то есть он в четыре раза «моложе» врожденного.

Основу врожденного иммунитета составляют Toll-like рецепторы (TLRs). TLRs – мембрано-связанные белки из группы рецепторов для распознавания чужеродных агентов с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PPR), экспрессируются на клетках врожденной иммунной системы и распознают патоген-ассоциированные молекулярные образы – pathogen-associated molecular patterns (PAMP). TLRs – единичный трансмембранный рецепторный белок, отвечающий за информационную составляющую в сети врожденного иммунитета против микробных патогенов и впоследствии индуцирующий адаптивный иммунитет. TLRs играют важную роль

в ответе дендритных клеток на инфекции, а также способствуют индукции интерферонов (ИФН) 1-го типа. Решающая роль в этой группе рецепторов при вирусной инфекции принадлежит TLR3, которые в том числе экспрессируются на эпителии маточных труб, эндометрия, шейки матки, а также на стромальных фибробластах влагалища и шейки матки, NK-клетках генитального тракта. Элиминация опознанных чужеродных агентов из организма происходит путем фагоцитоза и расщепления. PRR-рецепторы распознают ограниченное количество наиболее консервативных молекулярных структур микроорганизмов – PAMP. Распознавание низкоспецифично: каждый рецептор распознает большое количество PAMP данного типа или несколько типов PAMP.

Адаптивный иммунитет реализуется Т- и В-лимфоцитами, которые ответственны за клеточный и гуморальный иммунный ответ соответственно. Рецепторы Т- и В-лимфоцитов способны распознавать практически любой антиген, преимущественно пептидной природы. Распознавание высокоспецифично: каждый рецептор распознает малое количество схожих по структуре пептидных лигандов.

По словам Андрея Евгеньевича ШУЛЬЖЕНКО, д.м.н., профессора Института иммунологии



Профессор
А.Е. Шульженко

ФМБА России, особого внимания заслуживает проблема распространенности заболеваний, связанных с формированием ВИН, в гинекологической практике. Не случайно центральной темой его доклада стала роль иммуномодулирующей терапии при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта.

К иммунокомпетентным клеткам врожденного иммунного ответа относятся фагоциты (макрофаги/моноциты, нейтрофилы и дендритные клетки), естественные киллеры (natural killer – NK), Т- и NK-лимфоциты. Нижний отдел репродуктивного тракта наивен в отношении таких клеток, он практически не содержит их и колонизирован в основном лактобактериями, продуцирующими молочную кислоту.

В отличие от нижнего в верхнем отделе репродуктивного тракта содержится большое количество иммунокомпетентных клеток.



Дендритные клетки, макрофаги, В-клетки, нейтрофилы несут на своей поверхности рецепторы, способные сопротивляться бактериально-вирусной инфекции. Любой инфекционный процесс на слизистых оболочках с патогенетической точки зрения независимо от этиологии развивается по одному и тому же сценарию. На первом этапе происходит адгезия микробных агентов к эпителиальным клеткам за счет специфических свойств возбудителя. Далее имеет место патологическая колонизация слизистых оболочек, которая регулируется как вирулентными свойствами патологических агентов, так и защитными механизмами мукозального барьера. В случае заселения слизистой оболочки вагинального тракта преимущественно облигатно-анаэробными бактериями формируется дисбиотический процесс – бактериальный вагиноз. Наконец, следующий этап инфекционного процесса – инвазия микроорганизмов через защитный барьер слизистой оболочки урогенитального тракта и проникновение в подлежащие структуры и ткани. В результате развивается местная иммуновоспалительная реакция и клинически манифестирует как инфекционно-воспалительный процесс (вагинит, эндоцервицит). Важную роль в противоинфекционной защите урогенитального тракта играют клетки макрофагально-моноцитарного ряда. Для макрофагов характерны две основные функции: во-первых, фагоцитоз и представление чужеродных антигенов; во-вторых, обеспечение внешней противинфекционной резистентности (инактивирование внеклеточно расположенных патогенов, разрушение инфицированных клеток). Полиморфнонуклеарные лейкоциты способны ограничивать распространение антигена на слизистой оболочке урогени-

тального тракта и участвовать в его элиминации. Макрофаги составляют приблизительно 10% от общего числа лейкоцитов, присутствующих в репродуктивном тракте женщин. При этом их максимальная концентрация отмечается в строме эндометрия и соединительной ткани миометрия. Нейтрофильные лейкоциты присутствуют в репродуктивном тракте. Их концентрация возрастает на пути от слизистой оболочки влагалища до маточных труб, а количество также напрямую зависит от фазы менструального цикла. Во время менструации в эндометрии под действием интерлейкина (ИЛ) 8 резко увеличивается концентрация нейтрофилов. Кроме макрофагов высокой цитотоксической активностью в отношении инфекционных агентов обладают НК-клетки. В эндометрии эта популяция клеток составляет приблизительно 70% мукозальных лимфоцитов. НК-клетки участвуют в различных процессах репродуктивного тракта, включая имплантацию и беременность. Естественные киллеры в матке продуцируют провоспалительные цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-10, ИЛ-8, ИФН, и тем самым способствуют воспалительному ответу, индуцируя активацию макрофагов и пролиферацию цитотоксических Т-клеток. Если преодолевается местный защитный физиологический барьер, то происходит генерализация инфекции (вирусемия, бактериемия). При эффективной деятельности местных механизмов противомикробной защиты инфекционный процесс может остановиться на любом этапе своего развития. Воспаление относится к основной эффекторной функции иммунной системы. Токсические факторы инфекционных агентов подавляют фагоцитарную

активность лимфоцитов, то есть формируется ВИН. Ее формирование не связано с дефектом клеток, а обусловлено нарушением функциональной активности лимфоцитов. Как следствие – незавершенный фагоцитоз. Незавершенный фагоцитоз лежит в основе хронического воспаления, обусловленного неспособностью иммунной системы завершить патологический процесс. Это связано уже не столько с чужеродным агентом, сколько с нарушениями в самой иммунной системе. Какие факторы приводят к дисфункции иммунной системы? Сама иммунная система становится несостоятельной или влияют экзогенные факторы, в частности неадекватная терапия, неправильный образ жизни? Специфические антитела служат существенным показателем, особенно для интерпретации клинических проявлений у женщин. И важно не количество антител IgG. Необходимо понять, сформировалась ли иммунологическая память, за которую отвечают собственно специфические IgG. Они появляются к концу второй недели при первичной инфекции и остаются в организме на всю жизнь. Определенную роль в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) играют специфические иммуноглобулины. Но это не означает, что любое обострение ВЗОМТ всегда сопровождается повышением титров специфических IgM-антител. Возрастающий уровень IgG без выявления IgM указывает на рецидив уже имеющейся инфекции. Ошибочно полагать, что при любых изменениях иммунограммы необходимо незамедлительно назначать иммуноглобулины. Специфические антитела будут играть парадоксальную роль, участвуя в формировании иммунных комплексов. Вводя дополнительно иммуноглобулины,



Сателлитный симпозиум компании «Петровакс Фарм»

мы подталкиваем богатый антигенами организм беременной к перенасыщению иммуноглобулином. Наличие антител не является прогностически значимым фактором, равно как и основанием для назначения лечения. Носителями IgG-антител к различным антигенам признаются все, кто когда-либо встретился с этим микроорганизмом. Актуальную проблему современной гинекологии и репродуктологии представляют ВЗОМТ⁹. ВЗОМТ считаются одной из главных причин снижения трудоспособности, характеризуются длительным, затяжным течением, формированием иммуносупрессивного состояния, вызывают стойкое развитие болевого синдрома, сопровождаются дисменореей, создают угрозу развития нарушений сексуальной и репродуктивной функций.

Как правило, ВЗОМТ – результат восходящей инфекции из шейки матки или влагалища. Термин «ВЗОМТ» объединяет следующие нозологические единицы: эндометрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит. При наличии этих заболеваний возможны такие исходы, как бесплодие, хроническая тазовая боль, внематочная беременность.

Путей распространения инфекции при ВЗОМТ несколько:

- половой (99%);
- восходящий (каналикулярно – через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы на брюшину и органы брюшной полости);
- гематогенный (наличие экстрагенитальных осложнений);
- лимфогенный (с развитием пельвиоперитонитов);
- по протяжению (при аппендицитах).

Основной путь распространения инфекции при ВЗОМТ половой.

В восхождении инфекции могут играть роль сперматозоиды, внутриматочные контрацептивы. Отрицательный заряд сперматозоидов притягивает бактерии. Наибольшей тропностью к ним обладает *Escherichia coli*. Активно проникая при половом контакте с помощью сократительной способности матки, микроорганизмы пассивно распространяются из нижних отделов половых путей в верхние. Лактобактерии не всегда способны противостоять этому.

Основанием для назначения антибактериальной терапии независимо от наличия клинических проявлений у конкретной пациентки служит выявление облигатно-патогенных возбудителей:

- ✓ *Neisseria gonorrhoeae* (гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта);
- ✓ *Chlamydia trachomatis* (хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта);
- ✓ *Mycoplasma genitalium* (цервицит, вагинит);
- ✓ *Trichomonas vaginalis* (урогенитальный трихомоноз).

Клинические проявления и жалобы пациенток при заболеваниях, вызываемых этими микроорганизмами, во многом схожи. Прямым показанием к терапии в отсутствие жалоб и клинических симптомов при обнаружении облигатно-патогенных микроорганизмов являются бесплодие, беременность, отягощенный акушерский или гинекологический анамнез, планирование инвазивных манипуляций на органах малого таза, контакт с инфицированным партнером в анамнезе.

Одна из распространенных проблем, с которой приходится сталкиваться врачам-гинекологам в клинической практике, – лечение заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами (*Ureaplasma*

parvum, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). Их патогенный потенциал реализуется при определенных условиях, которые на сегодняшний день до конца не изучены. Микоплазмы вызывают заболевания уrogenитального тракта – цервицит, вагинит, уретрит. Показаниями к антибактериальной терапии являются бесплодие при высоком титре возбудителей, отягощенный анамнез (акушерский и гинекологический), невынашивание беременности, перинатальные потери.

ВЗОМТ характеризуются полиэтиологичностью. Практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалищном биоценозе (за исключением лактобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе. Роль нарушения баланса вагинальной микрофлоры в развитии вагинитов, цервицитов показана многими исследователями. Бактериальный вагиноз приводит к выраженным изменениям физико-химических и иммунологических свойств вагинальной области. Высказано предположение, что повышение pH при бактериальном вагинозе может задерживать состояние плоскоклеточной метаплазии шейки матки и поддерживать зону трансформации в состоянии, уязвимом для ВПЧ-инфекции. Показано повышение частоты инфицирования *Chlamydia trachomatis* и ВПЧ-инфекцией у женщин с бактериальным вагинозом. Метаболические изменения в вагинальном секрете у женщин с нарушениями микрофлоры приводят к продукции пропионата и бутирата, способных повреждать эпителиальные клетки. В результате активности анаэробной флоры на слизистой оболочке влагалища могут образовываться нитрозамины, обладающие канцерогенными свойствами. Среди

аллергология и иммунология

⁹ Hillis S.D., Joesoef R., Marchbanks P.A. et al. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 168. № 5. P. 1503–1509.



Включение Полиоксидония в терапию больных ВЗОМТ способствует более быстрому купированию тазовой боли, нормализации иммунологических показателей, более ранним положительным изменениям при УЗИ внутренних половых органов, сокращению в два раза сроков лечения, увеличению длительности ремиссии

условно патогенных неспецифических возбудителей ведущая роль принадлежит аэробно-анаэробным ассоциациям микроорганизмов (25–60%): представителям семейства *Enterobacteriaceae* (прежде всего *E. coli*), стафилококкам (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), *Bacteroides* spp., *Prevotella bivia*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. и др.

Еще сложнее ситуация с лечением состояний, вызванных факультативно-анаэробными бактериями. Бактериальный вагиноз – состояние, при котором лактофлора полностью или частично замещается факультативно-анаэробными бактериями. За развитие бактериального вагиноза, как правило, ответственны *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. Клиническими проявлениями бактериального вагиноза считаются вагинальные выделения, повышение уровня pH среды. В отсутствие клинических проявлений и жалоб, но при наличии возбудителя бактериального вагиноза терапия показана лицам, длительно получающим антибиотикотерапию, использующим внутриматочные контрацептивы, планирующим беременность и инвазивные манипуляции на органах малого таза.

Еще одним этиологическим фактором развития ВЗОМТ является

избыточный рост грибов рода *Candida*. Из 250 000 видов к развитию клинически выраженного вульвовагинального кандидоза могут приводить лишь *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. Вопрос о лечении вульвовагинального кандидоза до сих пор остается спорным. Основным терапевтическим методом при кандидозе считается соблюдение гигиены. К провоцирующим факторам избыточного роста грибов рода *Candida* относится не только повторное заражение, но и нарушение диеты, избыточная инсоляция, даже смена места жительства. Планируемая антибактериальная терапия служит основанием для назначения антимикотических препаратов.

В настоящее время для инфекционных заболеваний женских половых органов характерна смешанная этиология, стертая или бессимптомная клиническая картина, высокая частота микстинфекций, склонность к рецидивированию. Частота рецидивов воспалительных заболеваний женских половых органов достигает 30–40%. Появление рецидивов заболевания, как осложнение неправильной терапии, приводит к снижению качества жизни пациенток, снижает фармакоэкономические показатели лечения (продлонгация и удорожание курса лечения), а также способствует переходу острых форм заболевания в хронические и появлению резистентных к терапии форм заболевания. Такое клиническое течение воспалительных заболеваний во многом обусловлено нарушениями тех или иных звеньев иммунной системы. Поэтому в настоящее время идет активный поиск комплекса лекарственных средств и методов воздействия на местный и общий иммунитет в целях повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний гениталий и снижения частоты рецидивирования воспалительного процесса.

Установлено, что вялотекущие хронические воспалительные заболевания матки и/или придатков сопровождаются развитием вторичного иммунодефицита, снижающего сопротивление организма инфекциям. Степень глубины иммунодефицита определяется количеством инфекций и наиболее выражена при трех-четырех перенесенных ранее инфекционных процессах.

Алгоритм лечения ВЗОМТ предусматривает три направления – элиминацию возбудителя, применение противовоспалительной терапии, коррекцию дисбактериоза. Элиминация возбудителя предполагает использование антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов в зависимости от вида возбудителя ВЗОМТ.

Для купирования воспалительного процесса при ВЗОМТ применяют НПВП.

Спектр препаратов, причем с высоким уровнем доказательности, для коррекции дисбактериоза широк.

Основными мероприятиями при лечении ВЗОМТ является использование этиотропных антибактериальных препаратов. Однако, несмотря на их доказанную эффективность, достаточно часто лечение приносит лишь временный результат. Кроме того, нерациональное и бесконтрольное использование может приводить к активизации условно патогенных микроорганизмов. Это обстоятельство способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов, формированию хронических, торпидных процессов и усугублению нарушений в системе мукозального иммунитета, что является крайне неблагоприятным фактором для человеческой популяции.

Необходимо помнить, что нерациональное использование антибактериальных препаратов усугубляет иммуносупрессию. Несмотря на то что этиотропная терапия признана основной при

Полиоксидоний®

Азоксимера бромид



РАЗБУДИ ИММУНИТЕТ

При хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях без активации иммунной защиты невозможно добиться удовлетворительных результатов лечения.

Иммуномодулятор Полиоксидоний® облегчает острую фазу инфекции, восстанавливает иммунитет и прерывает дальнейшую хронизацию инфекционного процесса.*

ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ: 8 (495) 410 6634

*Лусс Л.В. «Полиоксидоний» – современный препарат для эффективной иммунотропной терапии заболеваний, протекающих с дисфункциями иммунной системы». Эффективная фармакотерапия. 20/2015, инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®

Регистрационные номера: Р N002935/04, Р N 002935/03

ООО «НПО Петровакс Фарм»
Российская Федерация, 142143, Московская область,
Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: 8 (495) 329-17-18, 8 (495) 926-21-07, e-mail: info@petrovax.ru
реклама



polyoxidonium.ru



**НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ**

Препараты будущего – сегодня

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



обострении хронического воспалительного заболевания, она не предупреждает развитие рецидивов болезни из-за снижения общих и местных защитных реакций организма, развития синдрома эндогенной интоксикации.

Сказанное подтверждает необходимость оптимизации терапевтического подхода к лечению пациента с ВЗОМТ.

Оптимальная схема терапии ВЗОМТ включает в себя этиотропную терапию, коррекцию иммунологических нарушений с первого дня лечения и противовоспалительную терапию с четвертого дня лечения¹⁰.

Иммунные препараты, применяемые для лечения ВЗОМТ, позволяют ускорить клиническое выздоровление и преодолеть резистентность к лекарственным средствам, обеспечивают эффективную элиминацию возбудителей, предотвращают рецидив заболевания, а также переход острого воспаления в хроническое. При этом у препаратов данной группы практически отсутствуют видимые побочные эффекты.

К недостаткам длительного применения иммунных препаратов относятся отсутствие точечного воздействия на выбранное звено иммунной системы, истощение иммунного ответа при длительном и бессистемном воздействии, особенно препаратов интерферона и индукторов интерферона. Обратите внимание: назначение иммунных препаратов не заменяет этиотропную терапию.

У ряда иммунных препаратов отсутствует доказательная база клинической эффективности, сравнительный анализ односторонних иммуномодуляторов, не определены клинически эффективные дозы. Эти факты говорят о том, что к назначению

иммунных препаратов не следует подходить бессистемно.

В настоящее время среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами, выделяют препарат Полиоксидоний®. Он быстро купирует интоксикацию, воспаление и модулирует общий и местный иммунный ответ. По мнению специалистов, Полиоксидоний® – необходимый компонент комплексной терапии ВЗОМТ с первых дней лечения.

Препарат хорошо сочетается со многими группами лекарственных препаратов, особенно эффективен в комбинации с антибиотиками и противовирусными препаратами. Он не изменяет метаболизм других лекарственных средств, характеризуется хорошим профилем безопасности.

Полиоксидоний® – один из немногих иммуномодуляторов с хорошей доказательной базой. Его клиническая эффективность изучалась в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Включение Полиоксидония в комплексную терапию ВЗОМТ позволяет улучшить клинические и лабораторные показатели, увеличивает эффективность лечения.

Так, в группе пациенток, получавших Полиоксидоний® в комплексном лечении ВЗОМТ, отмечалась эффективная элиминация специфических возбудителей из шеечной слизи, которая в три раза превышала таковую в контрольной группе.

Включение Полиоксидония в терапию больных ВЗОМТ способствует более быстрому купированию тазовой боли, нормализации иммунологических показателей, более ранним положительным изменениям при ультразвуковом исследовании

внутренних половых органов, сокращению в два раза сроков лечения, а также увеличению длительности ремиссии¹¹.

В гинекологической практике Полиоксидоний® применяют в форме суппозиториев 12 мг и парентерально по 6 мг внутримышечно.

В заключение профессор А.Е. Шульженко подчеркнул, что препарат Полиоксидоний® обладает не только иммуномодулирующим, но и мощным детоксицирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием и применяется в комплексном лечении многих инфекционно-воспалительных заболеваний.

Заключение

Сегодня в клинической практике при вторичных иммунодефицитных состояниях предпочтение отдают химически чистым синтетическим препаратам в силу более высокой эффективности и безопасности. Именно к такой группе лекарственных средств относится Полиоксидоний®.

Полиоксидоний® (азоксимера бромид) по своему химическому строению близок к веществам природного происхождения.

К основным фармакологическим эффектам препарата относятся иммуномодулирующий, антиоксидантный, противовоспалительный и антиоксидантный. Полиоксидоний® отличается высоким профилем безопасности: в организме препарат гидролизует до олигомеров, которые выводятся преимущественно (90%) почками. Кумулятивный эффект отсутствует. Полиоксидоний® обладает обширной доказательной базой и 20-летним успешным опытом клинического применения. 🍎

¹⁰ Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 6. С. 68–73.

¹¹ Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 6. С. 21–25.



ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 3 по 5 октября 2016 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов – Двадцать второй объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 г.** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: просп. Вернадского, д. 84 (ст. м. «Юго-Западная»).

Программа гастронедели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные эксперты.

В рамках гастронедели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих мероприятиях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед гастронеделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 г.** состоится Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru , www.liver.ru.

14-15 ИЮНЯ В ПЕРИОД БЕЛЫХ НОЧЕЙ



Уважаемые дамы и господа,

от имени организационного комитета приглашаем вас принять участие в работе очередного ежегодного V Всероссийского межрегионального конгресса «Балтийский медицинский форум», посвящённого 240-летию со дня рождения выдающегося клинициста-терапевта Матвея Яковлевича Мудрова, который состоится 14-15 июня 2016 года в Санкт-Петербурге в конгресс-центре гостиницы «Парк Инн Пулковская», пл. Победы, д. 1 (станция метро «Московская»).

Организатор конгресса – АНО «Медицинские науки и технологии» (baltmedforum.ru).

Целевая аудитория конгресса – врачи различных терапевтических специальностей, радиологи, рентгенхирурги, клинические фармакологи, заведующие аптек, администраторы, работающие в стационарах и поликлиниках Санкт-Петербурга и регионов России. Количество участников конгресса – более 1000 специалистов здравоохранения.

Тематика конгресса: актуальные проблемы кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии, эндокринологии, ревматологии, радиологии.

Проблема коморбидности в клинике внутренних болезней.

Психосоматические аспекты в реальной клинической практике; актуальные юридические аспекты медицинской деятельности; фармакологическая безопасность ЛС; стандартизация медицинской помощи.

Подробную программу конгресса и условия участия вы можете найти на сайте baltmedforum.ru в разделе «Участникам» или отправив запрос на электронный адрес: admin@baltmedforum.ru.

Организационный комитет конгресса принимает к публикации тезисы (не более 1 стр.), оформленные согласно требованиям, размещенным на сайте baltmedforum.ru.

С уважением,
президент Всероссийского межрегионального конгресса
«Балтийский медицинский форум»,
д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, президент СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
главный терапевт Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга,
главный терапевт-пульмонолог
Северо-Западного федерального округа

Мазуров Вадим Иванович

Место проведения:

конгресс-центр «Московский» гостиницы Holiday Inn
г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 97А

Контакты: тел. +7 (812) 313 92 90, e-mail: admin@baltmedforum.ru



ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА ИНДУСТРИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 2016

29-30
ИЮНЯ

Москва,
ГК «Измайлово Вега»



Современное оснащение
ЛПУ



Информационные технологии



Фармацевтика



Медицинское оборудование



Немедикаментозные
способы лечения



Продукты потребления

Выставка в рамках VI Конгресса руководителей учреждений в сфере здравоохранения

Для руководителей медицинских учреждений Москвы и субъектов РФ, а также представителей региональной власти



Тел.: 8 (499) 372-10-39
E-mail: g.barmina@od-group.ru
www.orukovodstve.ru

ДЫШИ. ЖИВИ. БУДЬ ЗДОРОВ

ТАФЕН® НАЗАЛЬ

Будесонид



- Профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов¹
- Профилактика и лечение вазомоторных ринитов¹
- Носовые полипы¹

МОНТЕЛАР®

Монтелукаст



- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 2-х лет^{2,*}
- Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита²
- Предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой²
- Лечение бронхиальной астмы у пациентов старше 6 лет с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте^{2,**}

Реклама

Краткие инструкции по медицинскому применению препаратов Монтелар® и Тафен® НАЗАЛЬ:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ТАФЕН НАЗАЛЬ®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: будесонид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Спрей назальный дозированный. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Глюкокортикостероид, для местного применения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов; профилактика и лечение вазомоторных ринитов; профилактика и лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита у пациентов в возрасте до 6 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Взрослые и дети старше 6 лет: первоначально 2 дозы по 50 мкг будесонида в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 1 дозу в каждый носовой ход 2 раза в сутки или 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки, утром. Поддерживающая доза должна быть самой низкой эффективной дозой, снимающей симптомы ринита. Максимальная разовая доза 200 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход), максимальная суточная доза 400 мкг в течение не более 3-х месяцев. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: В начале терапии в течение короткого периода времени могут наблюдаться следующие явления: ринорея и образование корок на слизистой, носовое кровотечение. Раздражение слизистой оболочки полости носа, чиханье после первого применения препарата, диспноэ, охриплость голоса, свистящее дыхание, боль в полости носа, кровавые выделения из носа, сухость слизистой оболочки горла.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: МОНТЕЛАР®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Монтелукаст. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные 4 и 5 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей и взрослых, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (от 2-х лет и старше); лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (от 6-ти лет и старше); предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (от 2-х лет и старше). Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у пациентов в возрасте 2 лет и старше. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 2-х лет (для дозировки 4 мг) и до 6-ти лет (для дозировки 5 мг); фебрилотурия (для дозировки 4 мг и 5 мг); редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 15 лет (для таблеток, покрытых пленочной оболочкой 10 мг). ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Назначение препарата Монтелар® при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат Монтелар® принимают внутрь 1 раз/сут, перед сном. Препарат назначается детям под наблюдением взрослых. Для детей от 2 лет до 5 лет: одна жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки, перед сном. Для детей от 6 до 14 лет: одна жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки, перед сном. Для лечения бронхиальной астмы, облегчения симптомов аллергического ринита у детей от 15 лет и взрослых: по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки перед сном. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Головная боль; инфекция верхних дыхательных путей; сыпь; боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, панкреатит; повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)); гипертермия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рекомендуется продолжать прием монтелукаста и после достижения значимого улучшения. Монтелукаст не рекомендуется применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении бронхиальной астмы пациентам следует применять лекарственные препараты экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционные бета₂-адреномиметики короткого действия). Таблетки жевательные содержат краситель красный очаровательный (Allura red), что может вызвать аллергические реакции.

¹ Инструкция по применению препарата Тафен® НАЗАЛЬ. ² Инструкция по применению препарата Монтелар®.

* для детей 2-х лет и старше применяется дозировка 4 мг, 6-14 лет - 5 мг, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг. ** для детей 6-14 лет применяется дозировка 5 мг, для детей, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг.