

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1
2012

*аллергология
и иммунология*

Тема номера

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Профессор Л.А. ГОРЯЧКИНА: «Только лечение аллергенами избавляет пациента от самого заболевания, а не просто купирует его симптомы»

Достижения и перспективы АСИТ в современной медицинской практике

Клиническая эффективность

Как выбрать антигистаминный препарат?

Мометазона фуроат в лечении бронхиальной астмы

Лекции для врачей

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

Наследственный комплементзависимый ангиоотек

Круглогодичный аллергический ринит – «простой» насморк?

Обзор литературы

Эффективность омализумаба при хронической крапивнице

ЭРИУС®



Эриус® — инновационный антигистаминный препарат последнего поколения

- Высокая эффективность при аллергическом рините и крапивнице*
- Быстрое начало действия****
- Эффективен свыше 24 часов****
- Высокая безопасность**
- Удобство применения***

* ЭРИУС® позволяет контролировать симптомы аллергии при аллергическом рините и крапивнице. ** ЭРИУС® не проникает через ГЭБ (гемато-энцефалический барьер) и поэтому не вызывает сонливости, ухудшения памяти, внимания и координации движений. Подходит тем, чья работа требует внимания и сосредоточенности. Сочетается с другими лекарственными препаратами, фруктовыми соками и алкоголем; не зависит от приема пищи. *** 1 раз в день — высокая эффективность сохраняется в течение суток. Наличие детской формы (сироп для детей с 12 мес). **** Эриус®. Инструкция по применению.

Мощный ответ аллергии!

ООО «МСД Фармасьютикалс»
Место нахождения: 119049, Россия,
г. Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
Почтовый адрес: 115093, Россия,
г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Телефон: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94



Эффективная
фармакотерапия.
Аллергология и иммунология.
1/2012

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

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

**Научный редактор номера
проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА**

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

Редакция журнала:
Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Редактор А. КНЯЗЕВА
Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер А. ВАСЮК
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

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

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

Тираж: 8 тыс. экз.

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Л.А. ГОРЯЧКИНА:
«Аллергологи должны вести широкую просветительскую работу
как среди пациентов, так и среди врачей смежных специальностей» 2

Тема номера: аллергенспецифическая иммунотерапия

Н.Г. АСТАФЬЕВА, И.В. ГАМОВА,
Е.Н. УДОВИЧЕНКО, И.А. ПЕРФИЛОВА,
Д.Ю. КОБЗЕВ, Л.К. ВАЧУГОВА
Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии 6

Клиническая эффективность

Д.С. ФОМИНА, Л.А. ГОРЯЧКИНА
Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины 18

Д.В. БИТЕЕВА, О.С. ДРОБИК, Л.А. ГОРЯЧКИНА
Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению 26

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Л.А. ГОРЯЧКИНА
Ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения бронхиальной астмы:
в фокусе внимания мометазона фураат 30

Лекции для врачей

О.С. ДРОБИК, Д.С. ФОМИНА,
Л.А. ГОРЯЧКИНА, А.Ю. НАСУНОВА
Круглогодичный аллергический ринит – «простой» насморк? 38

О.С. ДРОБИК
Наследственные ангиоотеки – принципы диагностики и терапии 46

Л.А. ГОРЯЧКИНА, Е.П. ТЕРЕХОВА
Идиопатический гиперэозинофильный синдром 56

Обзор литературы

М.Ю. ПЕРЕДЕЛЬСКАЯ, О.С. ДРОБИК, Л.А. ГОРЯЧКИНА
Возможности терапии хронической рецидивирующей
крапивницы омализумабом 64

Литература 70



Профессор Л.А. ГОРЯЧКИНА: «Аллергологи должны вести широкую просветительскую работу как среди пациентов, так и среди врачей смежных специальностей»

По прогнозам экспертов, к 2020 г. аллергические заболевания выйдут на первое место среди всех неинфекционных болезней. В связи с высокой частотой и широкой распространенностью аллергических заболеваний с ними сталкиваются терапевты, педиатры, оториноларингологи, пульмонологи, дерматологи... О роли врача-аллерголога, о наиболее актуальных вопросах диагностики и лечения аллергических заболеваний с нашим корреспондентом беседует заведующая кафедрой клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н., профессор Л.А. ГОРЯЧКИНА.





Актуальное интервью

– Людмила Александровна, в последнее время появилось много новых методов диагностики и лечения аллергических заболеваний. Сейчас поставить диагноз и назначить симптоматическую терапию может и врач смежной специальности. В этой связи какие новые задачи стоят перед врачом-аллергологом?

– Действительно, пациентов, скажем, с аллергическим ринитом наблюдают и отоларингологи, и аллергологи. Однако только последние могут грамотно обследовать больного на предмет выявления аллергена, установить, является ли заболевание аллергическим, а также назначить специфическое лечение с учетом выявленных аллергенов, показаний, противопоказаний, сопутствующих заболеваний и той фармакотерапии, которую уже получает пациент.

Подчеркну, такую методику, как специфическая иммунотерапия, может применять только аллерголог. Сейчас в нашей стране имеется достаточно широкий выбор аллергенов для проведения специфической иммунотерапии, есть средства как отечественного производства, так и зарубежного. Но вот диагностика и лечение аллергических заболеваний сегодня сопряжены с некоторыми сложностями.

Я не устаю повторять, что основным методом диагностики в аллергологии при атопии по-прежнему является кожная аллергическая проба. В связи с развитием коммерческих услуг получили распространение тесты для диагностики аллергических заболеваний. Врачи стали полагаться на результаты этих анализов и назначать лечение, минуя кожную пробу. А везде в мире действует принцип – все исследования, проводимые *in vitro*, являются тестами второго порядка, методами вспомогательной диагностики. Основным же методом диагностики атопических заболеваний по-прежнему остается кожная аллергическая проба. Врач

также должен установить, соотносятся ли результаты кожной пробы с анамнестическими данными, полученными в ходе беседы с пациентом, и если да, то никаких дополнительных анализов проводить не нужно.

– Если аллергические кожные пробы являются простым и надежным способом диагностики аллергических заболеваний, почему от них стараются отказаться в пользу тестов, проводимых *in vitro*?

– Во-первых, дело в коммерческом интересе – врачи смежных специальностей, прежде чем отправить к аллергологу пациента с подозрением на аллергическое заболевание, зачастую назначают ему целый ряд анализов, порой совершенно ненужных. Проблема не только в том, что такой подход больно бьет по карману пациента, но и в том, что к аллергологу этот «обследованный» пациент приходит с убеждением: «У меня аллергия на данные аллергены», а не с жалобами. И объяснить такому больному, что наличие чувствительности к тому или иному аллергену в отсутствие соответствующего анамнеза требует наблюдения, а не лечения, довольно сложно.

Во-вторых, наши доктора любят пробовать новые методики, внедрять их в клиническую практику. Если западные врачи стараются использовать годами проверенные методы, то их российские коллеги с большим интересом относятся к новым средствам диагностики и лечения. Аллергологические лабораторные тесты, проводимые *in vitro*, появились сравнительно недавно, и, возможно, именно этим обусловлено повышенное внимание к ним со стороны профессионального сообщества.

Негативное отношение к аллергическим пробам основывается еще и на широко распространенном среди врачей смежных специальностей заблуждении, что данный вид исследования приносит вред

больному. Это неверно, при правильно поставленной кожной пробе осложнений не бывает, они возникают лишь тогда, когда их ставит малограмотный врач.

Конечно, любой метод обследования может нанести вред – взять хотя бы нежелательные явления, возникающие при использовании контраста для рентгенологических исследований. Однако мы ведь не отказываемся от рентгенографии как от диагностической методики? То же относится и к кожным тестам: вместо того, чтобы переставать ими пользоваться, следует приложить усилия для уменьшения частоты развития нежелательных реакций.

Перед постановкой кожных проб необходимо тщательно собрать анамнез, и тесты следует назначать, сообразуясь с полученными в ходе сбора анамнеза данными. Важен и настрой самого больного. К сожалению, часто наши пациенты приходят к аллергологу уже после того, как их негативно настроили (или даже запугали) врачи других специальностей. Такие больные наотрез отказываются от проведения кожных тестов, и работать с ними, конечно, затруднительно. Тогда аллергологи тоже начинают идти по пути наименьшего сопротивления, назначая лабораторные исследования *in vitro* вместо того, чтобы вести разъяснительную работу. Это экономит время приема, но не улучшает качество оказания медицинской помощи.

Я считаю, что аллергологи должны вести просветительскую работу с врачами других специальностей, рассказывать им о применяемых в аллергологии методиках. Понимаете, само понятие «аллергия» очень широкое, оно включает в себя не только аллергические заболевания, но и повышенную чувствительность к тем или иным патогенам, позволяющую человеку быстрее избавиться от инфекции. Такая физиологическая аллергия есть практически у каждого из нас, однако не у всех она превраща-



ется в патологию, а вот для того, чтобы разобраться, идет ли речь о заболевании или об особенности организма конкретного пациента, и нужны данные кожных тестов. Лишь с их помощью можно назначить корректную специфическую иммунотерапию.

– А в каких случаях она показана? Каких больных следует лечить аллергенами, а каких – вести на симптоматической терапии?

– Вообще, специфическую иммунотерапию следует использовать у всех пациентов, не имеющих противопоказаний для ее применения, поскольку только лечение аллергенами избавляет пациента от самого заболевания, а не просто купирует его симптомы. Все остальные препараты, назначаемые людям с аллергическими заболеваниями, улучшают качество жизни, уменьшают выраженность проявлений заболевания, но никак не влияют на саму болезнь.

Специфическая иммунотерапия особенно эффективна у детей, и это прекрасно, что в арсенале педиатров имеется такой хороший инструмент для борьбы с аллергией. Кстати, в последнее время лечение аллергенами в педиатрии стало применяться гораздо шире, и это отличная тенденция, а вот аллергологи, которые лечат взрослых, к сожалению, свои позиции в этом вопросе немного сдали.

Конечно, врач, принимая решение о начале специфической терапии, обязан учесть целый ряд факторов, начиная от возраста больного и тяжести течения аллергического заболевания и заканчивая анализом сопутствующих болезней и получаемой терапии. Допустим, у нас есть пациент 45–50 лет с аллергическим заболеванием. С одной стороны, больной среднего возраста, и его вполне можно попытаться вылечить от аллергии. Но, увы, наш пациент страдает ишемической болезнью сердца, контролируемой бета-блокаторами, или гипертонией, для лечения

которой он принимает ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Применение данных препаратов не вполне сочетается со специфической иммунотерапией, а значит, обязанность врача – взвесить все «за» и «против» и прийти к окончательному решению, лечить ли больного или вести его симптоматически, с помощью фармпрепаратов. К счастью, они сейчас доступны нашим пациентам, арсенал эффективных средств достаточно широк.

Если же принято решение о начале специфической иммунотерапии, необходимо сразу продумать, какими аллергенами она будет проводиться и какой способ введения будет оптимальным. Выбор же иммунотерапии по принципу «появился новый препарат» или «сейчас принято вводить препарат сублингвально», конечно, недопустим, поскольку такой подход снижает эффективность лечения.

Подчеркну: очень важен и настрой самого больного. Лечение у нас длительное, курс терапии составляет минимум 3 года, а значит, пациент должен быть достаточно дисциплинирован. Даже если первый год лечения принес облегчение течения заболевания или привел к полному исчезновению симптомов, терапию необходимо продолжать – это обусловлено особенностями функционирования иммунной системы, ее реакцией на определенный аллерген.

– Насколько доступна специфическая иммунотерапия для пациентов?

– В Москве пациенты, проходящие лечение в муниципальных аллергологических кабинетах, получают ее бесплатно. Терапия проводится аллергенами отечественного производства, если же больной хочет лечиться импортными средствами, он покупает их за свой счет. Есть лишь небольшое количество учреждений, позволяющих себе такую «роскошь», как приобретение импортных аллергенов для прове-

дения иммунотерапии по программам Обязательного медицинского страхования.

Хуже обстоят дела за пределами Москвы. В ряде регионов России аллергологическую службу просто разрушили. Кое-где больные вынуждены сами приобретать аллергены для обследования и для лечения. Фасовка аллергенов очень неудобна для индивидуального приобретения: для проведения кожной пробы пациенту требуется 1 капля раствора, это 1/10 миллилитра, а приобрести он вынужден в десятки раз больше. Если добавить к этому, что кожная проба обычно проводится с несколькими аллергенами, становится ясно, что одна только диагностика аллергического заболевания может обойтись весьма недешево.

Специфическая иммунотерапия во многих городах России тоже является платной, что, конечно, негативно сказывается на ее доступности для больных. Мне данная ситуация кажется в корне неправильной, как и то, что больные бронхиальной астмой получают бесплатное лечение, а терапия аллергенами в льготу не попадает.

Конечно, без усилий со стороны профессионального сообщества решить эту проблему не получится. Аллергологам нужно отстаивать свои интересы общества. Доказывать, выступать, говорить о существующих в современной аллергологии возможностях лечения аллергических заболеваний, добиваться права быть услышанными. Конечно, сразу достучаться и получить все необходимое не получится, но нужно хотя бы начать двигаться в этом направлении.

– Но, может быть, в отсутствие аллергенов для специфической иммунотерапии можно обходиться симптоматическим лечением аллергических заболеваний?

– Сегодня в арсенале аллерголога присутствует целый ряд высокоэффективных средств, причем все они совместимы со специфической



Актуальное интервью

иммунотерапией. Топические стероиды, антигистамины, антилейкотриены – все препараты, используемые в лечении бронхиальной астмы и аллергических заболеваний, не влияют на эффективность специфической иммунотерапии. Нередко лечение аллергенами мы начинаем на фоне фармакотерапии. Таким образом мы добиваемся устойчивой компенсации заболевания. В начале лечения наши пациенты, страдающие астмой, конечно, носят с собой скоромощные препараты, а дома у них имеются все лекарства, необходимые для купирования симптомов, например, в случаях, когда аллергические реакции обостряются на фоне вирусных инфекций. В дальнейшем, по мере увеличения дозы аллергенов, от препаратов, как правило, удается отказаться: у 50% пациентов необходимость в симптоматической терапии исчезает уже в течение первого года лечения методом специфической иммунотерапии.

Аллергологи должны досконально знать фармакологию тех препаратов, которые применяются в клинической практике, поскольку любое лекарственное средство должно выбираться с учетом сопутствующих заболеваний, индивидуальных особенностей пациента и специфики ранее проводившегося лечения. В России сейчас представлены практически все препараты для лечения аллергических заболеваний, которые используются за рубежом, поэтому проблем с выбором лекарственной терапии быть не должно. Однако лечение аллергических заболеваний не может ограничиваться только фармакотерапией. Очень важной частью работы аллерголога является беседа с больным. Недостаточно просто назначить препарат или аллерген для специфической терапии, нужно объяснить важность устранения возможного контакта с аллергеном, поскольку без соблюдения этого требования даже оптималь-

но подобранное лечение высококачественными фармпрепаратами будет малоэффективным. Людям, страдающим от бытовых аллергенов, следует разъяснить важность уборки, тем же, у кого аллергия на определенные продукты питания, следует рассказать о необходимости соблюдения назначенной диеты. Раньше для больных с хроническими заболеваниями открывались специальные школы – школы для гипертоников, астматиков, аллергиков. К сожалению, сейчас их стало гораздо меньше, и просветительская работа целиком оказывается в ведении лечащих врачей.

Во время консультации наши врачи стараются выдавать пациентам памятки, но в отсутствие личной беседы брошюр порой оказывается недостаточно. Пациенты отличаются друг от друга: один изучит текст внимательно и будет последовательно его придерживаться, другой прочитает и поймет по своему, а третий даже не откроет. Именно поэтому каждую инструкцию или брошюру должно сопровождать слово врача, его совет и рекомендация.

– А влияет ли на эффективность специфической иммунотерапии объем и продолжительность предшествующего лечения фармацевтическими препаратами?

– Специфическую терапию пытались применять даже у больных, получавших лечение системными стероидами. Правда, делалось это в научных учреждениях у ограниченного контингента больных, широкого практического применения данная методика не нашла. Выявленные в ходе исследований проблемы были связаны с тем, что пациенты, вынужденные принимать системные стероиды, – люди с очень тяжелыми формами заболевания. Тяжелое же течение само по себе является противопоказанием для специфической иммунотерапии вследствие высокого риска развития осложнений.

Если же говорить о топических стероидах, то их безопасность гораздо выше, чем у системных препаратов. Их с успехом применяют и при легком, и при средне-тяжелом течении болезни. Иногда больные много лет используют топические стероиды, антигистаминные средства и препараты других групп, а затем проходят курс специфической иммунотерапии, и потребность в лекарственных средствах исчезает.

– Сегодня аллергологи занимаются и диагностикой аллергических заболеваний, и их лечением. Кроме того, в их обязанности входит диагностика и лечение иммунологических расстройств. Как Вы оцениваете уровень подготовки российских аллергологов?

– Недавно мы участвовали в очень интересном исследовании, проведенном при содействии компании «Мерк» в 20 регионах России. Работа была посвящена оценке качества диагностики аллергического ринита у больных бронхиальной астмой в реальной клинической практике.

В ходе исследования было установлено, что правильно ставят диагноз и астмы, и ринита преимущественно аллергологи. Врачи других специальностей, к сожалению, часто не замечали наличие аллергического ринита.

Аллергологи – очень пытливый, любознательный народ и в массе своей очень неплохо подготовленный. Я хотела бы пожелать моим коллегам и дальше поддерживать высокий уровень подготовки и не забывать о том, что необходимыми условиями эффективной помощи нашим пациентам являются углубленное обследование, проведение аллергологических проб, грамотный отбор больных для проведения специфической иммунотерапии и, наконец, грамотный выбор аллергена и способа его введения. 🌟

Беседовала Анна Лозовская

аллергология и иммунология



ГБОУ ВПО
«Саратовский
государственный
медицинский
университет им.
В.И. Разумовского»
МЗ и СР РФ,
кафедра
клинической
иммунологии
и аллергологии

Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии

Д.м.н., проф. Н.Г. АСТАФЬЕВА, к.м.н. И.В. ГАМОВА,
к.м.н. Е.Н. УДОВИЧЕНКО, к.м.н. И.А. ПЕРФИЛОВА,
к.м.н. Д.Ю. КОБЗЕВ, Л.К. ВАЧУГОВА

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) занимает важное место в лечении и профилактике пациентов с аллергией. В статье приведен подробный обзор истории развития метода в мире и России; описаны принципы и механизмы АСИТ, клиническое значение и данные научных исследований. Авторы также уделили большое внимание нерешенным вопросам АСИТ и перспективам этого метода лечения в современной медицинской практике.

Среди различных терапевтических вмешательств, используемых для лечения аллергии, аллергенспецифическая иммунотерапия занимает особое место. АСИТ в настоящее время может рассматриваться как метод, который отвечает требованиям клинической практики с точки зрения достижения лучших результатов и высокого качества лечения. Если под качеством лечения понимать проведение всех мероприятий согласно стандартам, а именно безопасных, приемлемых с точки зрения затрачиваемых средств, влияющих на смертность, заболеваемость,

инвалидизацию, то современную практическую АСИТ можно вполне рассматривать как «золотой стандарт» терапии, обеспечивающей оптимальное качество лечения атопии у взрослых и детей [1].

Из-за беспрецедентного роста распространенности аллергии и атопии в последние десятилетия внимание общества сфокусировано на тех стратегиях, которые способны повлиять на естественное течение болезни и воспрепятствовать «пандемии» аллергии. К сожалению, ни использовавшиеся с этой целью ранее схемы лечения, которые

включали лекарственные средства из разных фармакотерапевтических групп, ни современные усовершенствованные препараты, в том числе кортикостероиды, антилейкотриеновые средства, обратные агонисты H_1 -рецепторов (антигистаминные средства), не сделали революции в лечении аллергии: по-прежнему существуют формы болезни, резистентные к фармакотерапии; сохраняется риск побочных эффектов от лекарственных препаратов; при прекращении фармакотерапии отмечается возобновление симптомов. В связи с этим необходимы новые стратегии лечения пациента с аллергией [2].

Единственным уникальным методом, который оказывает влияние на естественное течение болезни и способствует сохранению длительного эффекта после прекращения лечения, является АСИТ. При использовании АСИТ наблюдаются ранние эффекты (уменьшение симптомов и потребности в лекарственных препаратах); постепенно наступающие эффекты (уменьшение симптомов



и потребности в лекарственных препаратах; уменьшение гиперреактивности и поздней фазы ответа); персистирующие эффекты (долговременное снижение выраженности симптомов и потребности в лекарственных препаратах; долговременное уменьшение гиперреактивности/поздней фазы ответа). Было установлено, что АСИТ оказывает профилактический эффект (предупреждение новой сенсибилизации и обострения болезни; трансформации течения болезни – от ринита к бронхиальной астме (БА)) и является единственным методом антигенспецифической иммуномодуляции.

Перечисленные особенности АСИТ позволили Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в сотрудничестве со специалистами в данной области подготовить целый ряд нормативных документов, в которых АСИТ отводится роль оптимальной стратегии при аллергических заболеваниях, имеющей важное значение для пациента (уменьшение симптомов; снижение потребления лекарственных препаратов; предотвращение опасных для жизни реакций, например на яды насекомых); для врача (противовоспалительное лечение, этиотропная терапия, профилактическое лечение, надежда на выздоровление); для системы здравоохранения (снижение долгосрочных затрат и бремени аллергии, изменение естественного течения болезни, фармакоэкономические преимущества, возможность проведения в будущем профилактической вакцинации против аллергии, как при инфекциях).

Метод АСИТ имеет более чем 100-летнюю историю, и за это время пройден огромный путь от эмпирических знаний, индивидуального опыта к доказательной медицине [3, 4, 5]. В истории становления АСИТ были взлеты и падения, периоды разочарований и неприятия метода. Но сегодня, несмотря на то что за вековую историю иммунотерапии ряд вопросов остается без ответа,

АСИТ рассматривается как надежный терапевтический метод лечения аллергии.

С момента создания в отечественной аллергологии специализированной аллергологической службы АСИТ занимала привилегированное положение благодаря инициативам академика А.Д. Адо [6, 7]. В 1961 г. им была организована первая в СССР научно-исследовательская аллергологическая лаборатория АМН СССР, открыт первый аллергологический кабинет в Москве, в 1967 г. начат серийный выпуск аллергенов. Под руководством академика А.Д. Адо были изучены природа и источники аллергенов, установлены аллергены краевого значения; для диагностики и лечения аллергических заболеваний налажено производство многих важнейших групп аллергенов (пыльцевых, пылевых, пищевых, бактериальных и др.) в Москве, Казани, Ставрополе, Уфе, а затем и в других городах; начата работа по стандартизации аллергенов; впервые стали создаваться, совершенствоваться и внедряться в практическое здравоохранение методы аллергенспецифической диагностики и АСИТ при поллинозах и других аллергических состояниях. В этот период интенсивно развиваются научные и практические связи между аллергологами всех республик Советского Союза. В 1970 г. были опубликованы результаты специфической иммунотерапии (СИТ) в педиатрической практике. Ученые приняли активное участие в первом симпозиуме ВОЗ по проблеме стандартизации аллергенов в Женеве; начато изучение эффективности СИТ бактериальными аллергенами.

К концу XX века был открыт Институт иммунологии Министерства здравоохранения СССР (ныне – Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России), создан ряд вакцин нового поколения на основе структурного объединения антигенов и синтетических

полимерных иммуномодуляторов для СИТ [8, 9], организационно оформляется Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), которая получает международное признание и становится членом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI). В целом, многолетний опыт проведения АСИТ в России при аллергии подтвердил высокую эффективность этого метода лечения.

Несмотря на существенный прогресс в понимании важности метода АСИТ, публикацию результатов большого числа исследований, систематических обзоров, метаанализов по эффективности и безопасности различных методов АСИТ [10, 11, 12, 13, 14, 15], продолжается обсуждение [16] целого ряда важных для клинициста вопросов:

Сегодня, несмотря на то что за вековую историю иммунотерапии ряд вопросов остается без ответа, АСИТ рассматривается как надежный терапевтический метод лечения аллергии.

- ✓ Стандартизация и качество аллергенов.
- ✓ Может ли быть более эффективной АСИТ в зависимости от ее направленности на конкретные аэроаллергены?
- ✓ Длительность и схемы введения аллергенов.
- ✓ Какому методу АСИТ следует отдать предпочтение – подкожному или сублингвальному/пероральному?
- ✓ Эффективность АСИТ у пациентов с моно- и полисенсибилизацией.
- ✓ Какова отдаленная эффективность СИТ по сравнению с другими видами противовос-



палительной терапии (сравнительные исследования АСИТ и фармакотерапии)?

- ✓ Что может измениться в клинической практике АСИТ в ближайшее время?

Данные наиболее важных публикаций, связанные с поиском ответов на эти актуальные вопросы, представлены в статье.

Стандартизация и качество аллергенов

Для проведения АСИТ с первых дней применения метода широко использовались нативные аллергены, но они гетерогенны и изменчивы. Для достижения лечебного эффекта необходимо использование максимально полноценных по составу аллергенов. Помимо собственно аллергенных молекул исходные продукты содержат другие компоненты, влияющие на их аллергенность и иммуногенность. Сами аллергенные молекулы могут обладать дополнительной физиологической, биохимической, ферментативной активностью. Для того чтобы аллергены (нативные экстракты) стали полноценным фармакопейным продуктом, необходима их стандартизация.

Основным, наиболее сложным разделом стандартизации аллергенов является оценка их специфической активности. Трудности, возникающие при стандартизации аллергенов, обусловлены различными условиями получения сырья, способами его физической и химической обработки (применением разных растворителей), правилами заполнения флаконов или ампул, способами транспортировки и хранения и т.д. [1, 17]. При работе по изготовлению аллергенов для диагностики и лечения неизбежно приходится сталкиваться, по меньшей мере, с тремя видами трудностей:

- нестабильные физико-химические свойства используемого сырья;
- невозможность выделения из ряда препаратов химически чистых компонентов аллергенов;

- неполное понимание связи между отдельными компонентами аллергенов, их количественными отношениями и биологической активностью.

Для решения проблемы стандартизации аллергенов как фармакопейных продуктов и получения унифицированных характеристик независимо от компании-производителя был предложен проект CREATE (Certified References for Allergens and Test Evaluation – Сертифицированные референсы (эталонные) для аллергенов и оценки тест-систем), который финансируется Европейским Союзом. Проект CREATE рассматривает идею введения стандартизированных методов определения количественного содержания основных (главных) аллергенов в протоколы стандартизации аллергенов. Однако при реализации данного проекта существуют трудно преодолимые проблемы. В результате сложной кропотливой работы участников проекта за последнюю декаду только две молекулы-кандидата (аллерген березы – Bet v 1 – и аллерген тимотеявки луговой – Phl p 5b) прошли валидизацию в разных лабораториях, чтобы быть включенными в Европейскую фармакопею [16, 18].

До настоящего времени каждый производитель определяет концентрацию и специфическую активность аллергенов с помощью удобных для него методов, поэтому на препаратах коммерческих серий лечебно-диагностических аллергенов можно увидеть самую разнообразную маркировку. Так, дозы/активность различных препаратов аллергенов измеряют в следующих единицах: BU (Biological Units) – биологические единицы; BAU (Biological Allergenic Units) – биологические аллергенные единицы; AU (Allergen Units) – единицы аллергенной активности; IU (International Units) – международные единицы; IR (Index of Reactivity) – индекс реактивности; STU (Specific Treatment Units) – единицы активности

для специфической иммунотерапии; AUR (Activity Units by RAST (radioallergosorbent test)) – единицы активности по данным радиоаллергосорбентного теста; SQ-U и SQ-T (Standardized Quality Unit/Tablet) – единица или таблетка стандартного качества; HEP (Histamine Equivalent Units) – единицы гистаминового эквивалента; SU (Standardized Unit) – стандартизованная единица специфической активности иммуноглобулина G (IgG), но не иммуноглобулина E (IgE); DBU (Diagnostic Biologic Units) – диагностические биологические единицы; TSU (Therapeutic Standardized Unit) – лечебная терапевтическая стандартизованная единица, которую определяют исходя из размера папулы при кожном прик-тесте с гистамином в концентрации 10 мг/мл или 0,01% раствора гистамина как эталона, и т.д. Даже в случае использования идентичных методов (как отмечено, например, в скандинавских рекомендациях) одна и та же указанная на упаковке активность аллергенных экстрактов, изготовленных разными производителями, выраженная в одних и тех же единицах (например, 10 HEP/мл), в действительности будет вызывать разной выраженности реакции. Это связано с различиями в чувствительности тестируемых пациентов, проведением исследований на малых выборках больных и т.д. [16]. Такая гетерогенность в оценке аллергенной активности препятствует получению однородных результатов в метаанализах и систематических обзорах клинических исследований АСИТ. Несомненно, однотипная стандартизация аллергенов как фармакопейных продуктов могла бы помочь в выборе оптимальных доз для пациентов, страдающих аллергией на конкретный аллерген, но пока создание унифицированной единицы стандартизации для всех компаний – производителей лечебных и диагностических аллергенов представляет собой трудно решаемую задачу.



емую задачу. В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать аллергены, стандартизованные в соответствии с европейскими требованиями к качеству аллергенов.

К критериям качества аллергенов относятся:

- специфичность (способность вызывать реакцию только в организме, сенсibilизированном соответствующим аллергеном);
- антигенная обособленность (максимальное отграничение от тех компонентов, которые могут вызывать перекрестные реакции с детерминантами родственных антигенов);
- антигенная чистота;
- рациональный химический состав;
- безвредность;
- стандартизация физико-химических и биологических свойств.

Лечебные аллергены, разрешенные к применению в России (производства компаний «Микроген» (Ставрополь), «Биомед» (Научно-исследовательский институт им. И.И. Мечникова, Москва), Sevarpharma (Чехия)), стандартизованы преимущественно с помощью устаревших технологий – в единицах белкового азота (PNU, protein nitrogen units). Активность по азотистым основаниям часто не соответствует биологической активности аллергена из-за разного содержания в продукте больших и малых аллергенов. И только в последние годы на российском фармацевтическом рынке зарегистрированы и разрешены к применению аллергены, стандартизованные в индексах реактивности (ИР). Такая система стандартизации используется компанией Stallergen (Франция) при производстве препаратов Фосталь® «Аллерген пыльцы деревьев» (экстракт аллергена из смеси пыльцы деревьев – береза, ольха, граб, орешник – для подкожной АСИТ), Сталораль® «Аллерген пыльцы березы» (экстракт аллергена из пыльцы березы для сублингвальной АСИТ), Сталораль® «Аллерген клещей» (экстракт

аллергена из смеси клещей домашней пыли Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae в равных пропорциях для сублингвальной АСИТ). Экстракт аллергена описывается значением 100 ИР/мл, что соответствует величине реакции в среднем 7 мм в диаметре на кожную пробу методом укола (прик-тест) у 30 человек, имеющих доказанную сенсibilизацию к исследуемым аллергенам. Реакогенность в каждой партии сопоставляется с эталоном – внутренним референсным продуктом (IHRS – In-house Reference Standard). Такая стандартизация повышает специфичность, эффективность и безопасность лечения.

Стандартизация по иммунологической активности становится главным направлением развития современных технологий, осуществляется переход от подкожного введения самостоятельно приготовленных разведений нативных экстрактов к научно обоснованному применению стандартизованного продукта. Частичное решение этой проблемы сейчас и в будущем может быть обеспечено разработкой рекомбинантных аллергенов.

Может ли быть более эффективной АСИТ в зависимости от ее направленности на конкретные аэроаллергены?

В ряде исследований [19] показано, что при лечении аллергенами из ядов перепончатокрылых эффективность АСИТ может достигать 95%; аллергенами пыльцы – 85%; аллергенами клещей домашней пыли – 75%; аллергенами плесневых грибов – 65%.

Однако эффективность АСИТ в значительной степени определяется терапевтическими дозами очищенных аллергенов и эффективными концентрациями стандартизованных и нестандартизованных экстрактов [20, 21]. Успешные клинические испытания с новыми аллергенами для диагностики и лечения (вакцины для АСИТ) показывают, что

в перспективе использование разных аллергенов может помочь контролировать «пандемию» аллергии.

Некоторые стратегии, такие как подкожная иммунотерапия рекомбинантными аллергенами, гипоаллергенами, Т-клеточными пептидами и т.п. из разных групп аллергенов, перспективны, уже оцениваются в клинических испытаниях и в ближайшее время могут стать доступными для широко применяемой, безопасной и удобной терапевтической вакцинации АСИТ. Тем не менее требуется проведение более тщательно контролируемых исследований по АСИТ с определенными аллергенами, их дериватами и эпитопами для лучшего понимания механизмов АСИТ и оптимизации лечебных аллергенов (аллергенных вакцин). Для лучшего понимания стратегий индукции толерантности также требуются исследования на экспериментальных моделях у животных и пациентов без аллергии.



Преимущества аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)

- ✓ Единственный уникальный метод, оказывающий влияние на естественное течение болезни и способствующий сохранению длительного эффекта после прекращения лечения.
- ✓ При использовании АСИТ наблюдаются ранние, постепенно наступающие и персистирующие эффекты.
- ✓ Оказывает профилактический эффект:
 - предупреждение новой сенсibilизации и обострения болезни;
 - предупреждение трансформации течения болезни – от ринита к бронхиальной астме.
- ✓ Является единственным методом антигенспецифической иммуномодуляции.



с использованием генно-инженерных производных аллергенов и эпитопов.

Длительность и схемы введения аллергенов

Ответ на этот вопрос тесно связан с проблемой стандартизации, но уже самого метода и технологии АСИТ. Стандартизация АСИТ – это установление норм, правил и характеристик в целях обеспечения безопасности, качества продукции, работ и услуг в соответствии с уровнем развития науки, техники и технологии. Главным инструментом стандартизации являются клинические руководства по АСИТ, которые тщательно разрабатываются специалистами во всем мире, включая страны Европы и Россию [22–27].

Появление клинических рекомендаций и стандартов для АСИТ [28, 29] позволяет сформулировать главные требования к лечению аллергенами для лучшей клинической практики; такие стандарты становятся стержнем программы контроля и управления качеством в клинической аллергологии, а также основой для разработки национальных клинических рекомендаций с учетом принципов обеспечения качества специализированной медицинской помощи пациентам с атопией на региональном уровне [19, 30].

Проведение АСИТ предполагает 2 этапа лечения: 1-й – наращивание дозы, 2-й – введение поддерживающей дозы с определенным режимом дозирования.

Режим наращивания дозы имеет второстепенное значение для долгосрочной клинической эффективности иммунотерапии аллергенами и по своей сути представляет процесс титрования дозы аллергена, необходимой для иммунного ответа. Большинство специалистов считают, что важным вопросом является продолжительность поддерживающей фазы лечения, она в первую очередь зависит от конкретного аллергена и клинических проявлений реакции на вводимый аллерген. Традиционно рекомендуется длительность лечения до 3 лет, однако научных данных, подтверждающих это положение, недостаточно. Клинических исследований по оптимальной продолжительности лечения до настоящего времени не проводилось, и международных клинических рекомендаций на этот счет не имеется [16]. Опубликованные работы показывают, что при лечении ядами перепончатокрылых насекомых (подкожная АСИТ) продолжительность терапии должна составлять не менее 3 лет. При подкожной АСИТ аэроаллергенами продолжительность лечения, вероятно, тоже должна быть не менее 3 лет. Пока не ясно, будет ли более длительное лечение способствовать повышению эффективности. При сублингвальной АСИТ (СЛАСИТ), возможно, и не требуется повышения дозы для всех утвержденных аллергенов. Но в целом продолжительность предсезонного лечения должна быть не менее 8 недель. Пока не ясно, является ли более продолжительный 16-недельный курс предсезонного лечения более эффективным [16].

С точки зрения доказательной медицины нет четкого ответа на вопрос, какой режим дозирования лучше. Инъекции, как правило, могут назначаться в режиме «одна инъекция в неделю» или альтернативно – как кластерная (ускоренная) иммунотерапия. Режим дозирования примерно одинаков как для взрослых, так и для детей. Выбор режима зависит от

сложившейся практики учреждения, в котором осуществляется лечение, формы заболевания и статуса пациентов.

При выборе режима дозирования необходимо анализировать все факторы с учетом эффективности, безопасности и удобства для пациентов. По существу, режим дозирования аллергена представляет собой компромисс между достижением оптимальной дозы с максимальной возможной скоростью и сохранением самой высокой степени безопасности лечения. Медленное наращивание дозы по сравнению с более интенсивным (агрессивным) режимом наращивания лучше переносится из-за меньшей частоты побочных эффектов [19, 21, 30].

Оптимизация режимов АСИТ (скорость наращивания дозы, длительность лечения и другие компоненты, влияющие на эффективность и безопасность терапии) должны тщательно изучаться в рандомизированных клинических исследованиях. Однако при АСИТ, в отличие от многих фармакотерапевтических вмешательств, существуют сложности планирования рандомизированных контролируемых исследований [31], обусловленные гетерогенностью условий. На проведение и оценку данных исследований будут влиять следующие факторы:

- аллергены (экстракты);
- популяции;
- дозировки;
- нозологии (локализации аллергического процесса);
- вариабельность экспозиции аллергенов;
- выбор групп плацебо и т.д.;
- скорость наступления эффекта.

В ближайшем будущем совместными усилиями аллергологов, ученых, представителей регуляторных органов, групп пациентов и производителей аллергенов, скорее всего, будут получены ответы на эти важные для врача и пациента вопросы в исследованиях, которые координируются группами ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma initiative –

Вопросы оптимизации режимов АСИТ (скорость наращивания дозы, длительность лечения и другие компоненты, влияющие на эффективность и безопасность терапии) изучаются в исследованиях, которые координируются группами ARIA и GA²LEN в сотрудничестве с ВОЗ, а в России – с РААКИ.



Инициатива «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму»), GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Европейская глобальная сеть по аллергии и бронхиальной астме) в сотрудничестве с ВОЗ, а в России – с РААКИ.

Какому методу АСИТ следует отдать предпочтение – подкожному или сублингвальному/оральному?

Подкожный способ введения аллергенов рассматривается как классический «золотой стандарт» АСИТ. Однако в последнее время предложены другие методы введения аллергенов. В начале XX века были сделаны первые шаги по применению неинъекционных методов. В России производятся лекарственные формы с аллергенами амброзии (выпускались также в СССР в 1970-е гг.) и осуществляются попытки проведения интраназальной иммунотерапии. Фактически до 1980-х гг. неинъекционная местная иммунотерапия использовалась эмпирически. В 1990-е гг. наблюдается возрождение интереса к местной (локальной) иммунотерапии с точки зрения доказательной медицины.

Неинъекционными локальными методами АСИТ являются:

- ✓ *пероральный*, при котором вакцина (приготовленная в виде капель, капсул или таблеток) немедленно проглатывается;
- ✓ *сублингвальный (глотание)*, при котором вакцина должна находиться под языком в течение 1–2 минут, а затем проглатываться;
- ✓ *сублингвальный (сплевывание)*, при котором вакцина должна находиться во рту под языком в течение 1–2 минут, а затем сплевываться;
- ✓ *назальный*, при котором вакцина (в жидком виде или в виде порошка) вводится в нос с помощью специальных приспособлений;
- ✓ *бронхиальный*, при котором вакцина (в жидком виде или в виде порошка) вводится

в бронхи с помощью специальных приспособлений.

К настоящему времени проведены и обобщены результаты многих клинических исследований, где аллергены использовались сублингвально. Были получены доказательства валидности метода [32], его клинической эффективности, хотя и меньшей по сравнению с инъекционной АСИТ [33]. Возможно, это обусловлено менее понятными по сравнению с подкожной АСИТ иммунологическими механизмами, лежащими в основе СЛАСИТ [34]. Исследования продукции IgG показали, что индукция блокирующих антител при СЛАСИТ низкая [35], в то время как известно, что при подкожной АСИТ она является одним из главных механизмов успешной иммуномодуляции [36]. При подкожной АСИТ индукция аллергенспецифических антител IgG связана с уменьшением симптомов, объема фармакотерапии и чувствительности к аллергену. Блокирующие IgG занимают сайты связывания IgE с аллергенами и предупреждают индуцированную аллергеном активацию эффекторных клеток [37, 38], и именно подкожная АСИТ индуцирует образование IgG с высокой аффинностью к аллергенам [39]. Недавние исследования механизмов СЛАСИТ продемонстрировали, что при IgE-опосредованной аллергии антигенпредставляющие клетки слизистой могут усиливать продукцию иммуnoreгуляторных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 10 и TGF-бета (transforming growth factor beta – трансформирующий фактор роста бета) [40]. Лучшее понимание взаимодействия аллергена с дендритными клетками слизистой оболочки полости рта может улучшить адресность вакцин для СЛАСИТ.

Несмотря на то что проведено три исследования, в которых сравнивалась эффективность различных путей введения аллергенов при АСИТ (одно из исследований включало 3 группы пациентов: сублингвальная АСИТ, подкож-

ная АСИТ и плацебо, а в других использовался открытый дизайн), полученной информации недостаточно для того, чтобы судить об эффективности того или иного метода, поскольку в таких сравнительных исследованиях следует использовать двойной слепой дизайн с двойной маскировкой.

Проведено два исследования с двойным слепым, двойным маскированным дизайном. В одном из исследований было показано уменьшение симптомов и сокращение потребления фармакопрепаратов в группе пациентов, получавших сублингвальную иммунотерапию, так же как и в группе подкожной иммунотерапии, без различий между двумя методами лечения. Методологическая стратегия этого изучения также имела ограничения, так как данное исследование не включало группу «плацебо – плацебо», и выборка была небольшой (10 пациентов в группе).

Другое двойное слепое, двойное маскированное исследование включало пациентов с риноконъюнктивитом, обусловленным сенсibilизацией к пыльце березы. Пациенты были распределены на три группы, эффективность проанализирована после года лечения. Существенные различия выявлены между двумя группами с активным терапевтическим вмешательством и группой плацебо в отношении симптомов болезни и потребления фармпрепаратов. Однако число пациентов в группах было недостаточным, чтобы обнаружить достоверные различия между двумя группами активного вмешательства, даже если такие различия существовали. Необходимы дальнейшие исследования с достаточным числом пациентов, чтобы оценить величину клинического эффекта и определить оптимальные дозировки [41–47].

Рассматривая вопрос о том, какому методу отдать предпочтение, следует принимать во внимание соотношение показателей эффективности/безопасность. Как правило, при выборе оптимального



Для обоснования АСИТ смесями аллергенов (мультиаллергенная иммунотерапия) у полисенситивизированных пациентов требуется больше дополнительных данных, чтобы доказать валидность данного варианта лечения.

режима лечения в первую очередь делают акцент на безопасности и лишь потом на эффективности, удобстве для пациента, стоимости и долгосрочных преимуществах терапии. Использование модифицированных аллергенов (аллергоидов) требует меньшего числа инъекций, но не имеет явных преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности. Для повышения безопасности подкожной АСИТ иногда используют антигистаминные препараты, и есть свидетельства того, что предварительное лечение антигистаминными средствами может уменьшить тяжесть побочных реакций и позволяет достичь более высокой поддерживающей дозы, что в конечном итоге имеет решающее значение для эффективности лечения. Эффективность премедикации при СЛАСИТ не исследовалась [16].

Эффективность АСИТ у пациентов с моно- и полисенситивизацией

Вопрос об эффективности АСИТ у пациентов с полисенситивизацией является предметом давней дискуссии. Эпидемиологические и клинические исследования показывают, что 51–81% аллергиков имеют положительные кожные пробы или у них выявляются специфические IgE к нескольким видам аллергенов [48]. Это наглядно продемонстрировано в исследовании по мониторингу пыльцевой аллергии, проведенном авторами данной статьи [49]. Следует отметить, что формирование и клинические особен-

ности аллергии к таким аэроаллергенам, как пыльца растений, имеют сложные взаимосвязи с аэропалеонтологической картиной, и в последние годы растет не только распространенность пыльцевой аллергии, но и число людей, сенситивизированных одновременно ко многим растениям. Анализ течения пыльцевой аллергии в Саратовской области на протяжении 30-летнего периода показал, что за этот срок (1977–2007 гг.) среди пациентов с аллергическими риноконъюнктивитами число лиц с положительными кожными пробами к пыльце деревьев выросло почти в 4 раза – с 4,51 до 16%. Сходная тенденция выявлена при аллергии к злакам: число больных с положительными кожными пробами увеличилось почти в 2 раза (с 16 до 29%), 86% пациентов имели положительные пробы с аллергенами сорных трав. Для сорных трав расширился видовой состав: до 49% возросло число больных с положительными результатами проб с аллергенами амброзии и до 68% – с аллергенами циклахены. 72% пациентов имели положительные кожные пробы с 3 и более пыльцевыми аллергенами, что в два раза превысило долю подобных пациентов, выявленных в 2002 г., – 36,2%. В соответствии с отечественными традициями в проведении АСИТ пациенты с положительными кожными пробами к неродственным аллергенам, как правило, лечились смесью всех аллергенов, к которым выявлялась сенситивизация. При этом эффективность АСИТ (при одинаковой продолжительности курсовой дозы, рассчитанной на каждый аллерген в составе смеси) составляла при лечении 1 аллергеном 4,2 балла; 2–5 аллергенами – 3,89 балла, при лечении большим количеством аллергенов (> 5) – не более 3,7 балла.

Точки зрения аллергологов – представителей разных школ – в решении этого вопроса не всегда совпадают. Так, в США аллергологи склонны рассмат-

ривать все варианты гиперчувствительности, определяемой по кожным пробам, как индивидуально важные, и проводят лечение с использованием смесей всех экстрактов причинно-значимых аллергенов, приготовленных в соответствующих объемных соотношениях из флаконов, содержащих моноаллергены. Сторонники такого подхода аргументируют свою точку зрения тем, что преимущество АСИТ смесями из нескольких аллергенов связано как с фактической, так и с потенциальной ролью аллергенов в развитии заболевания, и такой метод является эффективным, не вызывая новой сенситивизации. Получение смесей несвязанных неродственных аллергенов практически возможно, и современные методологии позволяют контролировать уровень индивидуального аллергена в лечебной смеси. В силу возможных взаимодействий между аллергенами и их ферментативными компонентами требуется детальная проверка качества и оценки их стабильности [19, 30, 49, 50]. Неродственные аллергены в смеси могут обладать взаимно подавляющей активностью (например, пыльцевые аллергены деградируют при смешивании с аллергенами клещей домашней пыли, плесеней, тараканов [26, 27, 30]). Основная проблема при использовании смесей неродственных аллергенов состоит в том, что остается открытым вопрос, могут ли быть достигнуты оптимальные дозы индивидуальных аллергенов при неизбежном уменьшении концентрации каждого индивидуального компонента в лечебной смеси? Единственное опубликованное контролируемое исследование иммунотерапии, проводимой смесью аллергенов, не продемонстрировало клинической эффективности. Это, возможно, обусловлено тем, что к периоду завершения терапии оптимальная доза для каждого индивидуального аллергена, находящегося в смеси, не была достигнута.



В соответствии с современными рекомендациями введение нескольких неродственных аллергенов (двух или, в крайнем случае, трех видов) осуществляется подкожно с 30-минутным интервалом [51].

В странах Европы предпочтение отдается монотерапии одним аллергеном (стандартизированным, от известного производителя), который, с точки зрения аллерголога, является наиболее клинически значимым для пациента. Смеси аллергенных экстрактов также доступны и используются в ряде стран Европы, при этом они готовятся по индивидуальным рецептам (в соответствии с заявкой на конкретного пациента с указанием перечня аллергенов, значимых для пациента) или с использованием определенных смесей (миксты аллергенов) от производителей. Обоснованием для такого подхода является представление о том, что полисенсibilизация не является эквивалентом множественной аллергии, а клинически значимая аллергия может успешно лечиться одним аллергеном [16, 26].

Для выбора оптимального варианта АСИТ у пациентов с повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам необходимо, по крайней мере, решить дилемму: может ли моновалентная иммунотерапия быть эффективной и безопасной при полисенсibilизации и может ли поливалентная АСИТ смесями быть эффективной. Проведенные в последние годы клинические исследования не дали окончательного ответа на поставленные вопросы, хотя при использовании аллергенов высокого качества (SQ-стандартизация) была продемонстрирована равная эффективность моновалентной продукции у пациентов с множественной сенсibilизацией, определяемой по результатам кожных тестов, и у пациентов с моносенсibilизацией [52].

В исследовании с использованием сублингвальной АСИТ таблетированными аллергенами, включавшими смесь 5 злаковых трав,

у 628 взрослых с различными клиническими проявлениями аллергического риноконъюнктивита средняя шкала оценки симптомов была одинаковой у моно- и полисенсibilизированных пациентов [53]. Что касается применения поливалентной иммунотерапии, то на основании анализа клинических исследований, опубликованных за период 1961–2007 гг. (найденно 13 исследований с адекватным дизайном), авторы обзора указали на отсутствие доказательств эффективности и безопасности применения этого метода [54].

Ведущие эксперты в области АСИТ [16] считают, что при решении ключевого для практикующего врача-аллерголога вопроса, как нужно лечить пациентов с поливалентной сенсibilизацией, следует принимать во внимание необходимость четкого определения полисенсibilизации. Так, пациенты с аллергией на пыльцу злаковых трав могут быть чувствительными к нескольким компонентам аллергенов злаков, но, тем не менее, этот вариант может рассматриваться как моносенсibilизация. Пациентов, которые перекрестно реагируют на несколько аллергенов, также не следует рассматривать как лиц с полисенсibilизацией. Очень важно перед началом лечения определить значимость аллергена в возникновении клинических симптомов. Для выявления клинически значимой сенсibilизации часто достаточно бывает сопоставления анамнеза с результатами кожных тестов или уровнем специфического IgE и лишь в редких случаях требуется постановка провокационных тестов с аллергенами для подтверждения сенсibilизации.

Несмотря на наличие обсуждавшихся выше публикаций о моновалентной иммунотерапии аллергенами и сравнение ее эффективности у моно- и полисенсibilизированных пациентов, окончательные выводы по поводу данного вида иммунотерапии делать преждевременно из-за ограниченных возможностей иссле-

В исследованиях показано, что у пациентов с аллергическим ринитом действие АСИТ на симптомы заболевания на 30% выше, чем при лечении плацебо, эффективно купируются все симптомы, отмечается долгосрочный эффект.

ований. Существует необходимость в проведении длительных крупномасштабных клинических испытаний, чтобы ответить на этот вопрос.

У пациентов с сезонной и круглогодичной сенсibilизацией лечение должно проводиться по поводу более тяжелого и клинически значимого проявления аллергии, при этом не исключается воздействие и на сезонную составляющую персистирующего аллергического ринита. Нельзя экстраполировать результаты исследований одного аллергена на другой. Что касается поливалентной иммунотерапии аллергенами, то одновременная доставка нескольких несвязанных аллергенов может быть клинически эффективной при доказанной роли каждого аллергена, в том числе главных, промежуточных и малых аллергенов. Однако для проверки этого предложения необходимо проведение хорошо продуманных, с адекватным дизайном клинических испытаний. Для обоснования АСИТ смесями аллергенов (мультиаллергенная иммунотерапия) у полисенсibilизированных пациентов требуется больше дополнительных данных, чтобы доказать валидность данного варианта лечения.

Какова отдаленная эффективность СИТ по сравнению с другими видами противовоспалительной терапии (сравнительные исследования АСИТ и фармакотерапии)?

Ряд наиболее важных преимуществ АСИТ документирован в исследованиях и опубликован-



ных работах по оценке клинических эффектов и их иммунологических механизмов. Как уже было отмечено выше, результатом АСИТ являются многоуровневые положительные ответы – от раннего снижения симптомов прогрессивно возрастающего клинического эффекта до долгосрочных последствий в виде отсутствия проявлений болезни и профилактики трансформации более легких форм в тяжелые (например, профилактики развития БА у лиц с аллергическим ринитом) даже после отмены лечения. Эффективность АСИТ возрастает по мере увеличения ее продолжительности, что сопровождается именно теми иммунологическими сдвигами, которые и обеспечивают потенциальные долгосрочные выгоды лечения [55, 56].

Для лечения аллергии в настоящее время в большинстве случаев используются лекарственные препараты, эффект которых направлен на краткосрочное устранение симптомов, или препараты противовоспалительного действия (глюкокортикостероиды (ГКС), антилейкотриеновые средства и т.д.) для долгосрочного подавления аллергического воспаления. Их появление существенно сократило ряд тяжелых последствий аллергических заболеваний. Тем не менее также стали очевидны и существенные недостатки фармакотерапии. Во-первых, высокая эффективность симптоматической терапии отмечается не у всех пациентов. Даже при условии хорошо контролируемых клинических испытаний после оптимизации лечения у значительной части пациентов (около 50% и более) по-прежнему выявляются те или иные симптомы. Во-вторых, и это самое главное, даже после проведения на протяжении многих лет непрерывной и эффективной на данный момент фармакотерапии при прекращении ежедневного употребления лекарственных препаратов симптомы возвращаются. Наконец, при длитель-

ном применении лекарственной терапии увеличивается риск появления побочных эффектов и формируется фармакофобия. Из-за этого ряд пациентов прибегают к альтернативным методам лечения, часто непроверенным, дорогим, которые усугубляют проблему лечения аллергии [57]. С ростом цен на новые лекарственные препараты и увеличением числа пациентов с аллергией приверженность к постоянной фармакотерапии уменьшается. И пациенты, и врачи стремятся к более эффективному контролю симптомов заболевания, и в то же время правильный выбор терапевтических вмешательств с долгосрочными последствиями

эффект, превышающий эффект плацебо лишь на 18% (при этом их воздействие на симптомы назального зуда менее выражено); у АСИТ влияние на симптомы на 30% выше, чем при лечении плацебо, эффективно купируются все симптомы, отмечается долгосрочный эффект [58].

Метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (> 5) подкожной АСИТ в сравнении с фармакотерапией, купирующей симптомы у больных с сезонным аллергическим ринитом, показал, что АСИТ даже в первом сезоне лечения контролирует симптомы болезни столь же активно, как и фармакотерапия. Эффектив-

У взрослых и детей, получающих АСИТ клещами домашней пыли и ранее использовавших для контроля заболевания топические ГКС, отмечается существенное уменьшение доз ГКС для контроля заболевания.

должен быть целью для исследователей, пациентов и всей системы здравоохранения, особенно для лиц, определяющих стратегические задачи охраны здоровья на ближайшие годы.

Сравнивая эффекты АСИТ и фармакотерапии в плацебоконтролируемых исследованиях при аллергических ринитах, можно отметить, что суммарный эффект антилейкотриеновых препаратов (АЛП) более выражен, чем эффект плацебо, примерно на 5% (при этом влияние АЛП на назальный зуд и некоторые конъюнктивальные симптомы менее значимо); действие антигистаминовых препаратов на 10% превышает эффект плацебо (при этом обратные агонисты H_1 -гистаминовых рецепторов не оказывают значимого влияния на заложенность носа); и даже применение самых эффективных фармакопрепаратов для лечения аллергического ринита – топических ГКС – обеспечивает

ность определяли как уменьшение оценки по суммарной шкале симптомов (Total Symptom Score, TSS) и по суммарной шкале назальных симптомов (Total Nasal Symptom Score, TNSS) по сравнению с плацебо в группах активного лечения (АСИТ и фармакотерапия) [59].

Симптоматическая терапия не приводит к сокращению объема используемых препаратов. Наиболее полный обзор результатов влияния подкожной АСИТ и СЛАСИТ на сокращение потребности в фармакопрепаратах, купирующих симптомы у больных с риноконъюнктивитами и астмой, представлен в недавних Кокрановских обзорах [60–62].

Профилактическая роль фармакотерапии (антигистаминных препаратов и ГКС) изучалась в крупных проспективных исследованиях, таких как ETAC (Early Treatment of the Atopic Child – Раннее лечение детей с атопи-



ей) и ЕРААС (Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study – Ранняя профилактика бронхиальной астмы у детей с атопией). Многоцентровые исследования показали, что длительное применение цетиризина может уменьшить частоту развития астмы у детей с атопическим дерматитом, сенсibilизированных к аэроаллергенам [63–65].

Левочетиризин продемонстрировал свою высокую безопасность у детей при длительном применении, но не выявил обнадеживающих результатов при профилактике [66].

Роль ингаляционных стероидов в лечении БА хорошо известна: эти препараты являются эффективными средствами третичной профилактики: они предотвращают обострения БА и ее прогрессирование у лиц, уже страдающих этим заболеванием, однако их значение для первичной профилактики БА и другие долговременные превентивные эффекты не доказаны [67, 68].

Таким образом, фармакологическое лечение не дает долгосрочных и профилактических преимуществ по сравнению с АСИТ [69]. Стоит упомянуть и о спарринг-эффектах АСИТ. Это касается лечения полисенсibilизированных пациентов, у которых монотерапия одним аллергеном может приводить к клиническим эффектам в отношении других аллергенов, о чем упоминалось выше. Кроме того, было показано, что у взрослых и детей, получающих АСИТ клещами домашней пыли и ранее использовавших для контроля заболевания топические ГКС, отмечается существенное уменьшение доз ГКС для контроля заболевания [70]. Это имеет особое значение, так как аллергическая БА часто ассоциируется с ринитом, что обуславливает необходимость одновременного применения ингаляционных и назальных ГКС. В педиатрической практике это вызывает определенную озабоченность, что связано с возможными негативными последст-

виями длительного лечения топическими ГКС у детей [71].

У АСИТ есть преимущества по сравнению с такой профилактической стратегией, как элиминация аллергенов. Удаление аллергенов из окружения больного невозможно для многих распространенных видов аллергенов, а ограничение контакта с ними, которое может быть достигнуто путем изменения привычного жизненного уклада, часто бывает сложно осуществимо для пациента [65].

Подводя итоги сравнительного анализа АСИТ и фармакотерапии, можно отметить, что АСИТ является единственным методом лечения, который вмешивается в основные патофизиологические механизмы аллергических заболеваний и тем самым несет в себе высокие потенциальные возможности в изменении течения и долгосрочного прогноза респираторной аллергии. АСИТ может (и должна) рассматриваться как первая линия терапевтического лечения аллергического риноконъюнктивита, а также как метод вторичного профилактического лечения аллергических заболеваний дыхательных путей, способный предотвратить трансформацию ринита в БА, улучшить контроль астмы. АСИТ может снизить развитие новой сенсibilизации (выявляется по результатам прик-теста или при обнаружении аллергенспецифических антител в сыворотке крови) и сопровождается долгосрочными эффектами в отношении клинических симптомов даже после окончания лечения и долгосрочным профилактическим воздействием.

На сегодняшний день наши базовые знания существенно дополнились новой информацией, в том числе и о возможностях модификации иммунологического ответа в долгосрочной перспективе [72]. Это имеет большое значение для оптимизации будущего лечения растущего числа пациентов, страдающих от респираторных аллергических заболеваний.

Что может измениться в клинической практике АСИТ в ближайшее время?

Ожидаются существенные перемены в подходах к оценке результатов клинических исследований АСИТ [31]. Всемирная организация по аллергии (World Allergy Organization, WAO) предложила модель для стандартизации клинических испытаний АСИТ при респираторных аллергических симптомах. В соответствии с этой моделью в качестве первичной конечной точки может рассматриваться общая клиническая шкала, которая включает сумму шкал клинических симптомов и использования лекарственных препаратов. Такой подход может обеспечить наиболее клинически значимые и убедительные доказательства, непосредственно связанные с основной целью клинического испытания. Однако окончательное решение вопроса о выборе унифицированной первичной конечной точки ждет нас в ближайшем будущем. Возможно, потребуется более одной интегральной оценки; каждой из таких оцениваемых переменных должно быть достаточно для того, чтобы охватить весь диапазон эффектов терапии. Так, Европейское агентство лекарственных средств (The European Medicines Agency, EMA) в своих клинических рекомендациях «Руководство по клинической разработке препаратов для специфической иммунотерапии для лечения аллергических заболеваний» (Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases) предлагает обязательно оценивать использование препаратов для оказания неотложной помощи в случае возникновения тяжелых симптомов. Не исключено, что как дополнительный критерий может рассматриваться степень корреляции между предлагаемыми основными переменными. Недавно была проведена первая проверка комбинированной шкалы «симптом/лекарство», получившей на-



АСИТ может (и должна) рассматриваться как первая линия терапевтического лечения аллергического риноконъюнктивита, а также как метод вторичного профилактического лечения аллергических заболеваний дыхательных путей, способный предотвратить трансформацию ринита в бронхиальную астму, улучшить контроль астмы.

звание Allergy-Control-SCORE® (ACS) (Шкала контроля аллергии), и опубликованы ее результаты [73].

На основании сравнения симптомов и потребности в лечении во время сезона цветения между аллергиками и контрольной группой ACS оказалась надежным и валидным инструментом для оценки степени тяжести аллергии в ходе клинических испытаний и обсервационных наблюдений при респираторной аллергии.

Возможно, выбор вторичных точек и других параметров на основе углубленной оценки результатов может оказаться полезным для создания новых гипотез и проведения будущих исследований [16, 31, 73, 74].

Крайне важно, чтобы благодаря новым, хорошо спланированным исследованиям АСИТ появилась возможность найти не только подтверждение уже известным фундаментальным знаниям, но и новую информацию, связанную с генетическими, эпигенетическими и другими характеристиками данного метода [56, 75, 76].

В ближайшее время можно прогнозировать расширение использования в клинической практике усовершенствованных водно-солевых экстрактов (например, Allergovac solubile или ALYOSTAL с ультрафильтрацией); аллергенных экстрактов, адсорбированных на фосфате

кальция (например, Фосталь) или гидроокиси алюминия (например, A.S.A.D.); ожидается появление на российском рынке модифицированных глутаральдегидом алергоидов, таких как Purethal (аллергены трав, деревьев, клещей домашней пыли) и депонированных аллергенов (Novo-Helisen Depot vaccine, DEPOT.HAL.F.I.T); разрабатываются новые адъюванты (мицеллярный адъювант Т-хелперов 1 MPL (monophosphoryl lipid A) – лишенный токсичности монофосфорил-липид А из липополисахарида Salmonella minnesota R595), направленные на совершенствование СИТ; предполагается более широкое использование полимеризованных с помощью полиоксидония аллергенов (аллерготропины, производство ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

В ближайшем будущем появятся усовершенствованные варианты АСИТ с использованием синтетических неметилованных олигонуклеотидов, содержащих CpG-динуклеотиды, CpG-олигодоксинуклеотиды (обнаруживаются с высокой частотой при Th1-доминирующем фенотипе). Проводятся клинические исследования эффективности иммунотерапии с использованием ИЛ-12 при поллинозах. Продолжается исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии (АСИТ + моноклональные анти-IgE-антитела, рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (омализумаб)) при тяжелой БА.

Перспективными являются методы иммунотерапии аллергеноподобными белками (при аллергии к насекомым); иммунотерапии пептидами с Т-клеточными эпитопами, индуцирующей энергию Т-лимфоцитов (при пыльцевой аллергии к японскому кедру); вакцинами на основе ДНК; рекомбинантными аллергенами (в перечне последних уже более 100 наименований для проведения АСИТ).

Активно изучаются гипоаллергены (рекомбинантные или химически индуцированные гипоаллергенные производные аллергена). Эти молекулы обладают активностью Т-клеточных эпитопов, а также IgG-эпитопов, способных вызывать образование блокирующих аллерген IgG и регулировать аллергенспецифический Т-клеточный ответ. Высокую иммуногенность демонстрируют гибридные молекулы, что должно обеспечить им высокий терапевтический потенциал.

В 2001 г. из синтетических пептидов были выделены мимотопы злаковых аллергенов. Мимотопы аллергенов конкурируют с родственными лигандами молекул IgE и тем самым препятствуют сшивке IgE. Результаты клинических исследований, показавших высокую эффективность этих соединений, планируются к публикации в ближайшее время. Для индукции толерантности уже используется генная терапия (на модели мышей к пыльце тимopheвки) [1, 16, 76–79].

Разрабатываются показания к альтернативным вариантам доставки аллергена: интранодулярный (паховые лимфоузлы), накожный [80]. Новые условия проведения АСИТ касаются последних клинических показаний к ее использованию, которые включают пищевую аллергию, химическую (аллергия на никель), крапивницу и атопический дерматит [1, 81–85], а также применение таблетированных форм аллергенов [86].

Новые стратегии иммуномодуляции направлены на повышение специфичности и эффективности АСИТ при одновременном улучшении профиля безопасности [87, 88], в том числе и за счет оптимизации терапии анафилаксии в случае ее возникновения при проведении АСИТ [89].

Таким образом, новые разработки будут способствовать лучшему пониманию механизмов аллергии и повышению эффективности АСИТ, что имеет большое значение для следующих поколений пациентов и врачей. 🌟



Проводится

Правительством Москвы

VII МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

«БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»

XI МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«МИР БИОТЕХНОЛОГИИ - 2013»

МОСКВА, РОССИЯ

19 - 22 марта

2013

Новый Арбат, 36/9
(Здание Правительства
Москвы)

www.mosbiotechworld.ru

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА: ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ:

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

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СИМПОЗИУМЫ:

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

Прием тезисов до 20 января 2013 .

Правила оформления на сайте:

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

Конкурс молодых ученых: условия участия на сайте:

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



Контакты: ЗАО «Экспо-биохим-технологии»

Телефон: (495) 645-78-70, 645-82-57

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

Internet: www.mosbiotechworld.ru



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины

К.м.н. Д.С. ФОМИНА, д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА

На российском фармацевтическом рынке в структуре продаж антигистаминных средств (АГС) доля препаратов первого поколения превышает 70%. При этом в Канаде и США уже введен запрет на применение этой группы препаратов у детей в возрасте младше 6 лет и рассматривается вопрос о запрете безрецептурной продажи АГС первого поколения во всех возрастных группах. Авторы анализируют причины «преданности» российских пациентов АГС первого поколения и клинической инертности врачей. Основываясь на данных доказательной медицины, авторы дают характеристику «старых» и «новых» АГС по параметрам эффективности и безопасности. Показано, что единственным преимуществом АГС первого поколения является наличие парентеральных форм. Во всех остальных клинических ситуациях препаратами выбора являются АГС второго поколения, из которых наиболее высоким профилем безопасности в отношении частоты развития побочных эффектов и взаимодействия с пищей и лекарственными средствами обладает дезлоратадин.

Проблема рационального применения антигистаминных препаратов по объективным причинам является междисциплинарной. Вра-

чи всех специальностей так или иначе сталкиваются с их назначением, но особое место антигистаминные препараты занимают в работе врачей-аллергологов.

Современные рекламные проекты и безрецептурный отпуск в аптеках часто приводят к развитию у пациентов страсти к самолечению и нерациональному, а порой безрассудному использованию вышеуказанной группы лекарственных средств. Не удивительно, что в настоящее время растет встречаемость побочных эффектов антигистаминных препаратов; выраженность этих реакций может быть различной и непредсказуемой как по клиническим проявлениям, так и по степени тяжести – вплоть до летальных исходов [1]. Между тем современный клинический подход должен учитывать аспекты безопасности применения АГС при обоснованном выборе лекарств из этой группы с позиции доказательной медицины. При оценке профиля безопасности анализируются данные доклинических научных исследований, результаты международных клинических исследований и опыт клинического применения. Антигистаминные



препараты обычно классифицируют как более «старые» – H_1 -антигистаминные средства первого поколения, такие как клемастин и хлоропирамин, и «новые» – H_1 -антигистаминные средства второго поколения, такие как дезлоратадин и лоратадин. АГС первого поколения, большая часть которых применяется в клинике с 1940–50-х гг., имеют такую же химическую основу, что и холинэргические антагонисты мускариновых рецепторов, транквилизаторы, нейролептики и гипотензивные средства. Они обладают слабой селективностью к рецепторам и часто вступают во взаимодействие с рецепторами других биологически активных аминов, вызывая антимускариновое, антиальфа-адренергическое и антисеротониновое действия, приводя к серьезным нежелательным эффектам. Например, при назначении в терапевтических дозах АГС первого поколения способны вызывать сухость слизистых оболочек, кокаиноподобное и хинидиноподобное действие, выраженный седативный эффект, усиливающийся при приеме транквилизаторов и алкоголя; нарушения внимания, координации, вялость; повышение или снижение аппетита; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии); кардиотропное (удлинение интервала QT) местноанестезирующее действие. Обладающие седативным эффектом АГС не только оказывают влияние на дневную активность, но и нарушают нормальную структуру сна, в результате чего происходит углубление их нежелательных эффектов. Побочные действия данных лекарственных препаратов описаны в литературе достаточно широко и стали известны практически сразу после появления на рынке 60 лет назад [2]. К антигистаминным препаратам первого поколения относятся: диметинден, хлорфенрамин, хлоропирамин, ципрогептадин, клемастин, дифенгидрамин, бромфенирамин, прометазин

и др. АГС первого поколения липофильны и поэтому легко проходят гематоэнцефалический барьер. На рисунке 1 [3] представлены данные о степени проникновения различных АГС первого поколения в центральную нервную систему и блокирования центральных H_1 -гистаминовых рецепторов. Стоит отметить, что максимально допустимый уровень блокады центральных H_1 -рецепторов по данным позитронно-эмиссионной томографии, которая является «золотым стандартом» и ориентиром для проведения клинических исследований, составляет 20%. Первое поколение H_1 -антигистаминных средств блокирует > 80% H_1 -рецепторов центральной нервной системы (ЦНС), что коррелирует с нарушениями когнитивной/психомоторной функции. Для сравнения, по обобщенным данным, второе поколение АГС блокирует 0–30% H_1 -рецепторов ЦНС [4]. Значительный прогресс в разработке антигистаминных препаратов наблюдался в 1980-е гг. с выходом на фармацевтический рынок H_1 -антигистаминных препаратов второго поколения [5], которые практически не имеют или имеют минимальный седативный эффект, способны лишь в небольшом количестве проникать через гематоэнцефалический барьер. К этим препаратам относятся лоратадин, астемизол и другие. Следует отметить высокую селективность этих препаратов к гистаминовым H_1 -рецепторам и отсутствие антихолинэргического действия. Следующий этап разработки новых подклассов антигистаминных препаратов пришелся на начало 2000-х, когда были представлены препараты (подкласс препаратов второго поколения) – активные метаболиты известных АГС: дезлоратадин, левоцетиризин и другие. Эти средства являются самыми новыми лекарственными соединениями с антигистаминной активностью, которыми располагает современ-

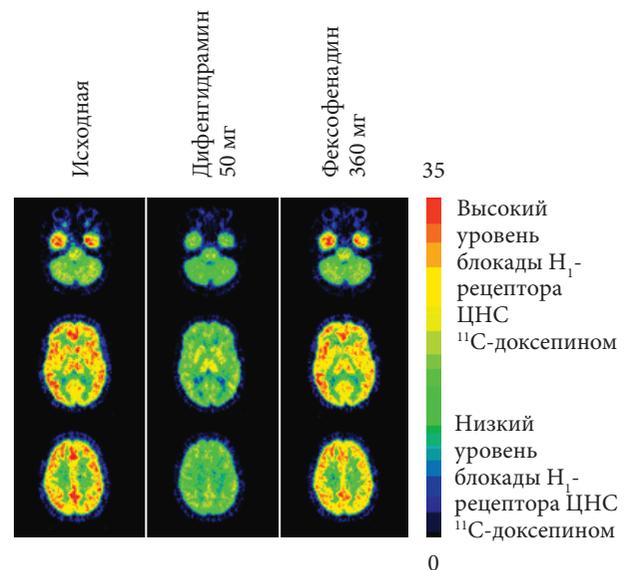


Рис. 1. Блокада H_1 -рецепторов ЦНС

ная медицина. На рисунке 2 обобщены главные события, свойства и эволюция антигистаминных препаратов.

В литературных источниках иногда встречаются попытки классифицировать подкласс активных метаболитов лоратадина и цетиризина как третье поколение АГС, тем не менее более правильным представляется отнести их ко второму поколению. Препараты обладают сходными фармакологическими свойствами, однако по активности метаболиты превосходят своих предшественников и имеют ряд преимуществ [2].

В основе реализации антигистаминного эффекта лежит единый механизм – взаимодействие с рецепторами гистамина на

H_1 -антигистаминные препараты первого поколения появились в распоряжении врачей в середине прошлого века, на тот момент не существовало правил проведения клинических испытаний и сбора информации о безопасности данных препаратов.

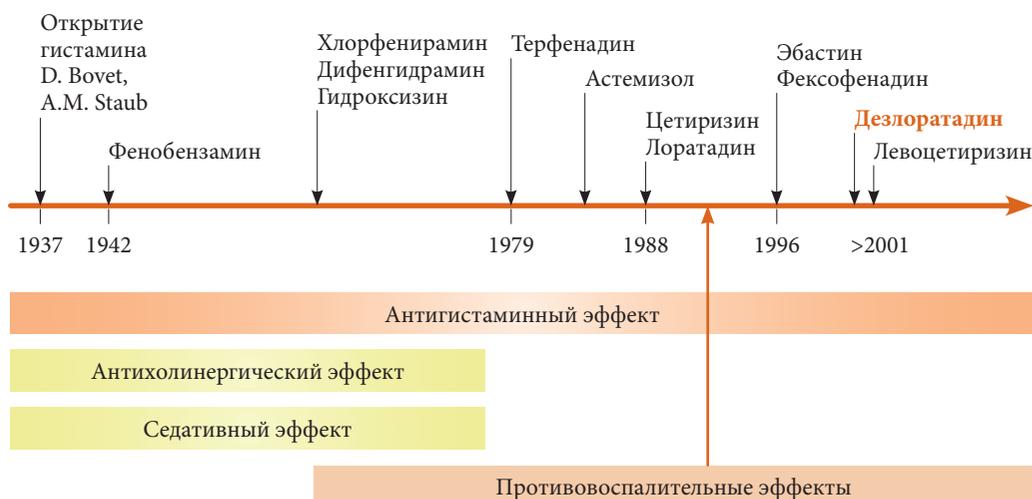


Рис. 2. Эволюция антигистаминных препаратов

клетках различных тканей. Гистамин – 5(2-аминоэтил)имидазол – содержится преимущественно в тучных клетках и базофилах. Данному медиатору принадлежит важнейшая роль в патогенезе основных симптомов аллергических заболеваний. Под действием иммунных и неиммунных факторов происходит активация и последующая дегрануляция тучных клеток и базофилов с массивным выбросом медиаторов воспаления, в том числе гистамина. Фармакологическое действие гистамина опосредуется через стимуляцию гистаминовых рецепторов. В настоящее время известно четыре типа рецепторов гистамина. В развитии аллергических реакций в основном участвуют H_1 -гистаминовые рецепторы, ак-

тивация которых приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, желудочно-кишечного тракта, повышению проницаемости сосудов, усилению секреции слизи слизистыми железами дыхательных путей и раздражению нервных окончаний. В меньшей степени в реакцию вовлекаются рецепторы классов H_2 и H_4 . В результате взаимодействия гистамина с рецепторами в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки дыхательных путей, возникают симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы: зуд в носу, чихание, отек слизистых, гиперсекреция слизи, бронхоспазм. Эффект в отношении слизистой глаз проявляется симптомами аллергического конъюнктивита – зудом глаз, покраснением, отеком и слезотечением. Со стороны кожи типичными клиническими проявлениями действия гистамина являются зуд, гиперемия и формирование волдырей, со стороны желудочно-кишечного тракта – боли в животе, рвота, понос, усиление продукции пепсина и соляной кислоты в желудке, повышенное образование слизи. Реакция на гистамин со стороны сердечно-сосудистой системы проявляется падением артериального давления и нарушением сердечного ритма [6]. Важно отметить, что H_1 -антигистаминные препараты не яв-

ляются прямыми антагонистами рецепторов гистамина, как считалось ранее, а реализуют свой эффект по схеме обратных (инверсивных) агонистов, которые связываются с рецептором и стабилизируют пассивную конформацию H_1 -рецепторов, тем самым препятствуя действию гистамина на H_1 -рецепторы. Данная схема представлена на рисунке 3 [7]. Степень смещения равновесия в сторону неактивной конформации будет зависеть от природы обратного агониста. Чем выше сродство H_1 -антигистаминных препаратов к H_1 -рецептору, тем сильнее выражено их угнетающее действие на зависимое от активации NF-каппа-В (nuclear factor kappa-B – ядерный фактор карра-В – ядерный фактор) образование провоспалительных медиаторов и на связанные с ними клинические проявления. Выраженная способность антигистаминных препаратов второго поколения тормозить спонтанную и стимулированную гистамином активность NF-каппа-В объясняет их ингибирующий эффект в отношении секреции многих медиаторов аллергического воспаления и определяет их лечебное действие.

Что же привело к возросшему интересу к проблемам безопасности антигистаминных препаратов первого поколения на современном этапе? Казалось бы, данные препараты известны уже на протяжении десятилетий, пациенты хорошо их знают и считают, что они «должны быть эффективными и безопасными». Аргументами служат также большой практический опыт их применения, наличие пероральных и инъекционных форм, относительно низкая стоимость. Уверенность в безопасности АГС первого поколения, к сожалению, распространяется не только на самих пациентов, но и на опытных клиницистов, которые по неизвестным причинам игнорируют даже те предостережения, которые указаны в инструкции по медицинскому применению препарата, в том числе о том, что препарат может

Выраженная способность антигистаминных препаратов второго поколения тормозить спонтанную и стимулированную гистамином активность NF-каппа-В объясняет их ингибирующий эффект в отношении секреции многих медиаторов аллергического воспаления и определяет их лечебное действие.



вызывать сонливость, нарушения внимания и т.д. Этот эффект часто расценивается как позитивный и широко используется в лечении бессонницы.

Ответ на этот вопрос дала в своем выступлении профессор Эстель Саймонс (F. Estelle R. Simons), ведущий специалист в данной области аллергологии, во время мероприятия, посвященного современному состоянию вопроса безопасности применения H_1 -антигистаминных препаратов [8]. Докладчик обратила внимание слушателей на то, что H_1 -антигистаминные препараты первого поколения появились в распоряжении врачей в середине прошлого века, и на тот момент не существовало правил проведения клинических испытаний и сбора информации о безопасности данных препаратов. Поэтому до сих пор нет никаких научно обоснованных данных о реальном действии H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения на организм, очень мало фармакокинетических и фармакодинамических исследований, не проводились исследования в особых возрастных группах: среди пожилых людей и детей; дозы препаратов были подобраны эмпирически. Анализ последних данных по безопасности АГС привел к введению запрета на применение у детей до 6 лет любых H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения на территории Канады и США. Также рассматривается вопрос о запрете безрецептурной продажи этих лекарственных средств во всех возрастных группах.

Ситуация на территории Российской Федерации является не более утешительной, чем в США и Европе. По последним данным, на российском фармацевтическом рынке лидирующие позиции по продажам (73%) сохраняют за собой антигистаминные препараты первого поколения, несмотря на все попытки привлечь внимание клиницистов к аспектам безопасности данных лекарственных средств. Эти цифры говорят сами за себя. Очевидно, что успех

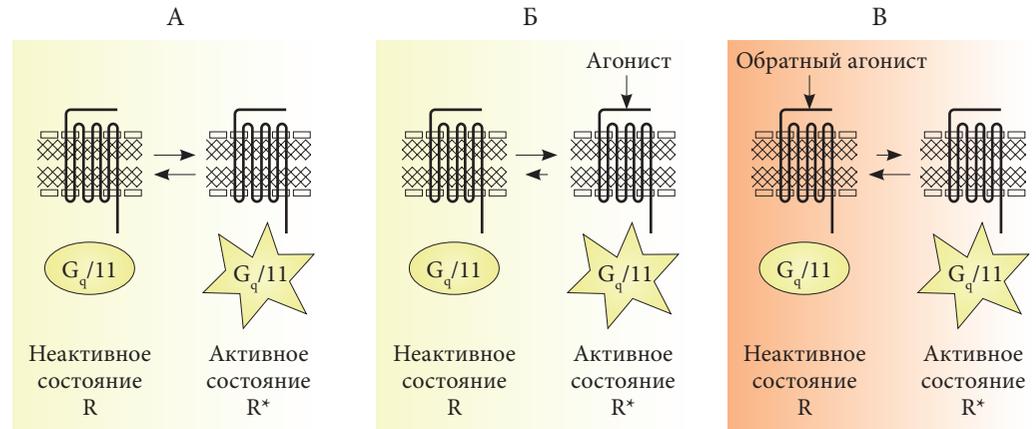


Рис. 3. H_1 -АГС: обратные (инверсивные) агонисты: а) H_1 -рецептор: баланс между активным и неактивным состоянием; б) гистамин: средство преимущественно к активному состоянию; стабилизирует H_1 -рецептор в этой форме; в) H_1 -АГС: средство преимущественно к неактивному состоянию; стабилизирует H_1 -рецептор в этой форме

невозможен без желания самих пациентов воспринимать новую объективную информацию, проанализированную с позиции доказательной медицины, а не следовать догме: «все то, что было хорошо для наших дедушек, бабушек и наших родителей, должно быть хорошо для меня и моего ребенка».

В рамках своей деятельности по созданию международных рекомендаций сеть GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Европейская глобальная сеть по аллергии и бронхиальной астме) организовала специальную комиссию для изучения соотношения «риск/польза» H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения с седативным эффектом при лечении аллергических заболеваний и заболеваний, сопровождающихся зудом. Специальная комиссия провела анализ материалов по данному вопросу для оценки частоты побочных эффектов H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения по данным контролируемых исследований и опубликованных отчетов. Поскольку в сообщениях о нежелательных явлениях был отмечен переход от «старых» препаратов к недавно лицензированным препаратам, то проводился анализ сообщений средств массовой информации США в период с 1996 по 2008 г.

в отношении несчастных случаев и нежелательных явлений, повлекших летальный исход при применении H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения. Были получены неутешительные данные [9].

Ниже приведена краткая характеристика наиболее частых нарушений со стороны ЦНС при приеме H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения:

- нарушение функции ЦНС происходит при приеме даже самых малых доз H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения, рекомендованных производителем, например, при приеме 4 мг хлорфенирамина (хлорфенамина), 25 мг дифенгидрамина, 10 мг прометазина и 5 мг трипролидина [10, 11];
- влияние H_1 -антигистаминных препаратов первого поколения на ЦНС аналогично воздействию алкоголя (этилового спирта) и седативных препаратов, например бензодиазепинов [12, 13, 14], а также усиливает их эффект;
- прием препарата перед сном не гарантирует прекращения или снижения выраженности функциональных нарушений в течение следующего дня, так как H_1 -антигистаминные препараты первого поколения обладают длительным периодом полувыведения с синдромом абстинен-



ции на следующее утро [12, 15, 16, 17, 18];

- некоторые пациенты особенно подвержены поражениям ЦНС. К ним относятся женщины, лица пожилого возраста, лица с низкой массой тела, лица с нарушениями функции печени или почек или с заболеваниями ЦНС в анамнезе [12, 13];
- толерантность к седативному эффекту или психомоторному нарушению, как подтверждено результатами некоторых исследований [12, 19], может наблюдаться не всегда [13, 20].

Необходимо также учитывать возможное неблагоприятное влияние АГС первого поколения на когнитивную сферу: способность к восприятию информации, внимание, образное мышление, память, аналитико-синтетические процессы, психомоторную деятельность, вероятностное прогнозирование, мелкую моторику – все это крайне актуально среди взрослой работоспособной популяции пациентов, а также в педиатрической практике. Лю-

бое изменение этих параметров ведет к развитию интеллектуальной недостаточности, снижает способность к обучению, проявляется социальной дезадаптацией и снижением качества жизни [21]. На основе современных представлений о безопасности и эффективности лекарственных препаратов были сформулированы требования к антигистаминным препаратам для лечения ряда аллергических заболеваний. ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская академия аллергии и клинической иммунологии) в сотрудничестве с ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma initiative – инициатива «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму») предъявляет к H_1 -антигистаминным средствам следующие фармакологические критерии и требования [22]:

- ✓ способность к селективной блокаде H_1 -рецепторов;
- ✓ способность оказывать быстрое противоаллергическое действие;
- ✓ быстрота наступления клинического эффекта;
- ✓ эффективность в течение 24 часов, позволяющая принимать препарат 1 раз в сутки;
- ✓ отсутствие тахифилаксии (развития толерантности);
- ✓ отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, H_1 -антигистаминные средства не должны являться субстратами транспортных белков;
- ✓ отсутствие взаимодействия с системой цитохромов P4503A (CYP3A);
- ✓ отсутствие токсического эффекта (высокий уровень безопасности).

Несколько позже эти требования к АГС были дополнены критериями безопасности [23]:

- ✓ отсутствие седативного эффекта и влияния на познавательные и психомоторные функции;
- ✓ отсутствие атропиноподобного действия;
- ✓ не должны вызывать увеличения массы тела;

- ✓ отсутствие кардиотоксических эффектов.

Подводя итог, можно утверждать, что целый ряд особенностей АГС первого поколения крайне сужает показания к назначению антигистаминных препаратов первого поколения, сохраняя за ними преимущества лишь в ситуациях, требующих парентерального введения данных лекарственных средств. Обобщим негативные свойства АГС первого поколения:

- неполная связь с H_1 -рецепторами, а значит, потребность в назначении высоких доз;
- кратковременный эффект, обусловленный коротким временем удерживания АГС первого поколения на рецепторе (кратность приема 2–3 раза в сутки);
- быстрое развитие явления тахифилаксии (снижение со временем терапевтического эффекта – необходимо чередование АГС разных групп каждые 2–3 недели);
- наличие широкого спектра серьезных побочных эффектов.

Кроме того, существует ряд абсолютных противопоказаний к назначению АГС первого поколения [24]:

- деятельность, требующая концентрации внимания;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с явлениями стенозирования привратника;
- задержка мочеиспускания;
- совместное применение с антидепрессантами, снотворными препаратами, препаратами-ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), противодиабетическими средствами, алкоголем.

АГС второго поколения в своем большинстве удовлетворяют требованиям ЕААСИ/ARIA и являются препаратами выбора, согласно мнению экспертов, нашедшему отражение в современных консенсусах по лечению таких заболеваний, как аллергический ринит, различные формы крапивницы, атопический дерматит, некоторые виды бронхиальной астмы, легкие формы анафилаксии.

NB

Дезлоратадин (оригинальный препарат Эриус) – активный метаболит лоратадина

- ✓ Имеет сходные с лоратадином фармакологические свойства, но по активности его превосходит.
- ✓ Обладает наиболее высокой антигистаминной активностью в группе H_1 -АГС второго поколения.
- ✓ Ингибирует многие медиаторы аллергии, включая цитокины, хемокины, молекулы адгезии.
- ✓ Безопасен при нарушении функции печени.
- ✓ Назначается 1 раз в сутки.
- ✓ Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.
- ✓ Не вызывает сонливости и удлинения интервала QT на ЭКГ.



Таблица. Свойства антигистаминных препаратов второго поколения в рекомендованных дозах согласно результатам сравнительных исследований*

Препарат	Повышение частоты седации в сравнении с плацебо	Возможные взаимодействия с лекарствами	Возможные взаимодействия с пищей
Дезлоратадин	Нет	Нет	Нет
Левосетиризин	Да	Нет	Нет
Фексофенадин	Нет	Да	Да
Лоратадин	Нет	Да	Нет
Цетиризин	Да	Нет	Нет
Эбастин	Да	Да	Нет
Мизоластин	Да	Да	Нет

* Адаптировано по [25, 26].

Одним из таких препаратов является дезлоратадин (оригинальный препарат Эриус) – активный метаболит лоратадина. Препарат обладает сходными фармакологическими свойствами, однако по активности превосходит лоратадин. Дезлоратадин ингибирует многие медиаторы аллергии, включая цитокины, хемокины, молекулы адгезии. Препарат назначается 1 раз в сутки, безопасен при нарушении функции печени. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание данного АГС. Не вызывает сонливости и удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ).

К сожалению, мы располагаем крайне скудным набором сравнительных рандомизированных исследований внутри подгруппы антигистаминных препаратов второго поколения и их активных метаболитов (табл.) [25, 26], результаты которых помогли бы четко указать на предпочтительное назначение того или иного препарата в определенных клинических ситуациях.

При приеме антигистаминных препаратов второго поколения в рекомендованных дозах седативный эффект практически отсутствует, что отличает их от АГС 1-го поколения. Дезлоратадин имеет лучший профиль безопасности в группе антигис-

таминных препаратов второго поколения с точки зрения частоты развития побочных эффектов, а также взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами. Эффективность данного препарата не зависит от взаимодействия с пищей, он не метаболизируется системой цитохромов печени P450 3A4 или 2D6 (метаболизм в печени осуществляется неизвестной энзиматической системой), не взаимодействует с транспортной системой органических анионов (Organic Anion Transporter proteins, OATP). Это минимизирует потенциальные лекарственные взаимодействия и риск развития седативного эффекта. Такие препараты, как цетиризин, левосетиризин, эбастин и мизоластин, способны вызывать незначительный седативный эффект, который может потенцировать побочные эффекты алкоголя в отношении психомоторной деятельности. Фексофенадин взаимодействует с кишечным Р-гликопротеином и OATP, что снижает всасывание препарата. Биодоступность фексофенадина снижается при приеме антацидов, грейпфрутового, яблочного сока и жирной пищи, что требует от пациента дополнительных ограничений для достижения требуемой биодоступности, а значит, и клинического эффекта.

Лоратадин метаболизируется системой цитохромов печени P450 3A4 и в меньшей степени – 2D6, в связи с чем при одновременном приеме препаратов, которые метаболизируются этой системой (эритромицин, кетоконазол), возможно повышение концентрации лоратадина и его метаболита в плазме, но это повышение никак не проявляется клинически, в том числе по данным ЭКГ. Мизоластин метаболизируется системой цитохромов P450 3A4 и также имеет риск лекарственных взаимодействий. Кроме того, мизоластин противопоказан при серьезном нарушении функции печени и сердечно-сосудистых заболеваниях, так как удлиняет интервал QT.

Результаты современных сравнительных исследований антигистаминных препаратов второго поколения указывают на то, что антигистаминный эффект данных препаратов при назначении в терапевтических дозах приблизительно одинаков, но возможны некоторые различия в выраженности противовоспалительных и противоаллергических свойств. К примеру, у дезлоратадина присутствует уникальный механизм действия: он ингибирует как раннюю фазу аллергического воспаления, связанную с эффектами гистамина, триптазы, лейкотриенов и простагландинов, так и позднюю, которая поддерживается провоспалительными цитокинами, хемокинами и адгезивными молекулами, которые, в частности, участвуют в механизмах развития такого заболевания, как хроническая крапивница. Дезлоратадин обладает высокой антигистаминной активностью в группе H₁-АГС второго поколения [27, 28]. Он эффективно блокирует выделение целого ряда медиаторов из тучных клеток и базофилов [26, 29], например, гистамина, лейкотриена С4 и простагландина D2. Проследивается также выраженная противовоспалительная активность в отношении ряда цитокинов: TNF-альфа (tumor necrosis factor-alpha – фак-

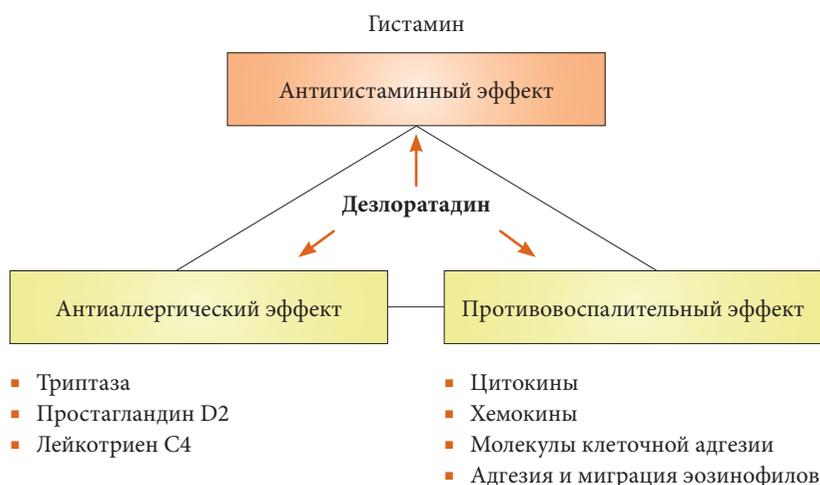


Рис. 4. Тройной эффект действия дезлоратадина

тор некроза опухоли альфа), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13 [30, 31], хемокинов RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками при активации) и ИЛ-8 [31, 32] и межклеточных молекул адгезии (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1) [33, 34, 35]. Противоаллергические и противовоспалительные эффекты дезлоратадина проявляются уже в наномолярных концентрациях.

В 2001 г. А.Ф. Daly и соавт. [36] представили систематический обзор влияния антигистаминных препаратов на назальную обструкцию. Анализ исследований показал, что дезлоратадин в дозе 5 мг 1 раз в сутки достоверно уменьшал заложенность носа во всех исследованиях (индекс заложенности носа уменьшался от 0,14 до 0,19 баллов (индекс заложенности носа оценивался по 4-балльной шкале – от «0» до «3»). Эффект других антигистаминных препаратов в отношении заложенности носа не отличался от плацебо. На фоне лечения фексофенадином этот показатель колебался от +0,006 (увеличение) до -0,064 (снижение). При лечении цетиризинам заложенность носа либо не уменьшалась, либо снижалась на 0,08. Таким образом, дезлоратадин – единственный антигистаминный препарат второго

поколения, который продемонстрировал достоверное влияние на заложенность носа при аллергическом рините.

Можно утверждать, что дезлоратадин является в своем роде препаратом нового поколения, оказывая тройное воздействие на различных уровнях аллергического ответа (рис. 4) [37].

К неоспоримым преимуществам данного лекарственного средства можно также отнести быстроту развития клинического эффекта дезлоратадина, что подтверждается угнетением выраженности симптомов крапивницы уже после приема первой дозы: уменьшение зуда к концу первого дня и стойкое (до 24 часов) сохранение его действия [38].

Спорным вопросом остается терапевтическая тактика, требующая назначения доз, превышающих рекомендуемые, при лечении некоторых форм крапивницы у пациентов с недостаточным клиническим ответом. В согласительном документе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, дерматологического подразделения группы GA²LEN, Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum, EDF) и Европейского союза медицинских специалистов (European Union of Medical Specialists, UEMS) учтена возможность использования высоких доз H₁-антигистаминных препаратов:

«...при крапивнице необходимые дозы могут в 2–4 раза превышать обычные терапевтические». Если врач назначает большую дозу, нежели предписано инструкцией, он обязан предупредить больного о возрастающем риске седативного эффекта и взаимодействии с другими препаратами, особенно, если они обладают седативным эффектом, таким образом, врач полностью берет на себя риск подобных рекомендаций. У пожилых больных с почечной дисфункцией или неврологическими нарушениями возможность появления седативного эффекта увеличивается. Другие авторы не рекомендуют превышение доз АГС, объясняя это возможным увеличением риска побочных явлений. Некоторые авторы говорят о возможности эмпирического назначения комбинаций антигистаминных препаратов первого и второго поколений в случае неудовлетворительного ответа на неседативные H₁-антигистаминные средства, но эта точка зрения не основывается на данных доказательной медицины ввиду отсутствия достаточного количества рандомизированных клинических исследований. Безусловно, проблема выбора при назначении антигистаминных препаратов требует дальнейшего решения. Так, остаются открытыми вопросы безопасности назначения АГС в высоких дозах, создание доказательной базы эффективности комбинаций H₁- и H₂-гистаминоблокаторов, их применение при беременности и лактации, в группе пожилых пациентов и детей. На современном этапе развития науки имеющиеся на сегодняшний момент данные позволяют сделать вывод: основываясь на профиле безопасности и данных об эффективности АГС, единственным преимуществом антигистаминных препаратов первого поколения является наличие парентеральных форм, во всех остальных ситуациях в любом секторе терапии должно превалировать использование препаратов второго поколения. ●



Российское научное медицинское общество терапевтов

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

7-9 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу:
Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

ТАБЛЕТА РОССИЙСКОГО ВРАЧЕЙ
**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Архивъ
• внутренней •
медицины



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению

Д.В. БИТЕЕВА, к.м.н. О.С. ДРОБИК, д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА

Обсуждается выбор тактики лечения пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы (БА). На основании собственного клинического опыта показано, что воздействие на лейкотриеновое звено патогенеза БА путем добавления антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст натрия) к базисной терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих бета-2-агонистов (ДДБА) улучшает контроль воспаления дыхательных путей и позволяет оптимизировать клинико-функциональный контроль БА у пациентов с неконтролируемой атопической БА тяжелого течения.

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, являющееся серьезной медицинской и социальной проблемой. Болезнь поражает людей всех рас и этнических групп во всем мире, от младенчества до старости – с небольшим преобладанием в детском возрасте среди мальчиков, а после наступления половой зрелости – среди женщин. За последние десятилетия произошло драматическое увеличение распространенности атопических заболеваний, и в частности БА [1, 2]. По оценкам экспертов, сегодня во всем мире БА страдают около 300 млн человек. Рассматривая проблему БА как мультифакторную, можно выделить следующие наиболее значимые ее аспекты: гиподиагностика и позднее установление диагноза, тяжесть течения и многофакторность заболевания, что зачастую приводит

к сложностям в подборе терапии. Одним из относительно новых подходов к данному заболеванию является фенотипирование БА, в настоящее время активно развивающееся по нескольким направлениям: генетическое, биологическое и клиническое. Концепция фенотипирования рассматривает БА в качестве неоднородного заболевания – как по клиническим проявлениям, так и по ответу на терапию. Такая неоднородность позволяет разграничить различные фенотипы заболевания. Большое внимание уделяется клиническому фенотипу тяжелой БА, так как он является самостоятельным вариантом болезни, имеющим только ему свойственные черты. Несмотря на невысокую частоту в структуре БА (20% пациентов), тяжелые формы болезни представляют значительные трудности для врачей. Эта категория больных в первую очередь

составляет группу риска по неблагоприятным исходам, инвалидизации, нестабильному течению заболевания. При лечении данных пациентов от врача требуется особенно тщательный и вдумчивый подход при назначении терапии. На сегодняшний день основной целью лечения БА является достижение контроля заболевания. Считается, что БА находится под контролем, если у больного отсутствуют ночные и дневные симптомы, нет выраженных обострений, нет необходимости или снижена потребность в быстродействующих симптоматических средствах (бета-2-агонистах), сохраняется нормальная жизненная активность, в том числе физическая, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) близки к нормальным величинам [2]. К сожалению, в реальной клинической практике уровень контроля заболевания нельзя считать удовлетворительным. Так, например, почти каждый третий больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью в связи с симптомами астмы. Более половины пациентов имеют ограничения физической активности, более трети – пропускают занятия в школе или отсутствуют на работе, более 40% – вынуждены обращаться за неотложной помощью вследствие обострения заболевания. Причины подобной ситуации многообразны, и не последнюю роль в этом играет поздняя постановка диагноза БА, недостаточная



осведомленность врача в патогенезе заболевания и, соответственно, ошибочная тактика лечения. Достижению контроля заболевания мешает низкая образованность пациентов, отсутствие элементарных знаний о своем заболевании:

- 80% пациентов считают, что астма ограничивает их жизнь, даже не зная, что это заболевание можно контролировать и иметь хорошее качество жизни;
- 90% пациентов с БА воспринимают симптомы заболевания как обязательную, неотъемлемую часть своей жизни.

По данным крупных исследований, у 70% пациентов удается достичь полного или частичного контроля заболевания. Первым шагом в этом процессе является оценка контроля, в дальнейшем объем терапии регулярно пересматривается в зависимости от достигнутых результатов. В современных рекомендациях по лечению БА признается, что БА не является статическим состоянием и для достижения адекватного контроля требуется индивидуальная периодическая коррекция режима терапии, с учетом всех проявлений заболевания у конкретного пациента [3].

Подбор эффективной схемы лечения больных БА требует разносторонней оценки и вмешательства на уровне основных патогенетических звеньев данного заболевания. Обструкция дыхательных путей при астме и последующие симптомы в виде кашля, одышки, стеснения в груди и хрипов вызваны несколькими факторами: спазмом гладкой мускулатуры дыхательных путей и воспалением бронхов [4]. Спазм может быть тяжелым и приводить к опасному для жизни сужению и закрытию дыхательных путей, даже в отсутствие слизистого компонента. Этому может способствовать как ненормальное гладкомышечное сокращение, так и увеличение гладкомышечной массы. Воспаление дыхательных путей при астме включает слизистый, подслизистый и интерстициальный отек; клеточную инфильтрацию, особенно эозинофилами

(и в некоторых случаях нейтрофилами) и активированными лимфоцитами Т-хелперами, а также мастоцитами, которые (в отличие от мастоцитов при других эозинофильных болезнях дыхательных путей) инфильтрируют гладкомышечные пучки; увеличение секреции в дыхательных путях, включая секретированную мокроту, слущенный эпителий и внутрилюминальные эозинофилы; застой в капиллярах; гиперплазию гладких мышц; оседание избыточного коллагена, особенно непосредственно под базальной мембраной эпителия [5, 6]. Аллергическое воспаление – основное патогенетическое звено в развитии гиперреактивности бронхов, сопровождающейся бронхоспазмом, гиперсекрецией вязкой слизи и отеком слизистой оболочки бронхов в ответ на ряд неспецифических раздражающих факторов [7]. Хроническое воспаление повышает чувствительность не только к аллергенам, но и к внешним воздействиям, в том числе к вирусной инфекции и поллютантам, а это значительно повышает вероятность развития бронхиальной обструкции [8].

Основным принципом лечения БА является постоянное проведение противовоспалительной терапии, направленной на уменьшение количества хронических симптомов и предупреждение обострений заболевания. Базисная терапия у больных БА назначается с целью воздействия на аллергический воспалительный процесс в дыхательных путях для достижения контроля клинических симптомов заболевания. Выбирая терапию для лечения БА, врач должен помнить, что ответ различных пациентов на препараты контроля БА может варьировать в широких пределах.

Современная терапия БА предусматривает широкое использование в качестве базисной терапии ИГКС в различных дозах, что обеспечивает длительный контроль заболевания. ИГКС в настоящее время являются препаратами выбора для лечения среднетяжелой и тяжелой астмы. Более того, ИГКС показаны всем больным с персистирующими

симптомами заболевания, независимо от степени тяжести, так как при любой форме астмы в слизистой дыхательных путей присутствуют все элементы хронического воспаления [3]. ИГКС обладают выраженным местным противовоспалительным действием и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки и гиперреактивности бронхов. ИГКС, подавляя хроническое воспаление, не оказывают бронхолитического эффекта, однако улучшают показатели ФВД. Многофакторное противовоспалительное действие ИГКС проявляется в способности снижать или даже вовсе устранять бронхиальную гиперреактивность, восстанавливать и повышать чувствительность бета-адренорецепторов к бета-2-агонистам. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходима длительная противовоспалительная терапия с использованием достаточных доз ИГКС, применяемых как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [9].

В качестве препаратов, способствующих дополнительному противовоспалительному эффекту, рассматриваются модификаторы лейкотриенов [10]. Отметим, что во всех предыдущих версиях GINA (The Global Initiative for Asthma) этой группе препаратов отводилась своя роль. Тем не менее вплоть до последнего времени их значение не было определено окончательно. Наиболее часто эти препараты назначались при клинико-патогенетических вариантах БА с повышенной продукцией лейкотриенов (например, аспириновой, физического усилия и т.д.). Известно, что для патогенеза БА характерно множество медиаторов воспаления, однако ключевую роль при БА играют цистеиниловые лейкотриены (ЦЛ). Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии фермента липооксигеназы. Лейкотриены синтезируются различными клетками под воздействием специфических стимулов: иммуноглобулинов E и G (IgE, IgG), эндотоксинов, факторов фагоцитоза. Основное



место синтеза лейкотриенов в организме – легкие, аорта и тонкий кишечник. Наиболее интенсивно синтез лейкотриенов осуществляется альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами. Роль лейкотриенов в патогенезе БА заключается в усилении секреции слизи, подавлении ее клиренса, увеличении выработки катионных белков, повреждающих эпителиальные клетки. Лейкотриены усиливают приток эозинофилов, повышают проницаемость кровеносных сосудов. Они ведут к сокращению гладких мышц бронхов, способствуют миграции клеток, участвующих в развитии воспалительного процесса (активированные Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы). При этом ЦЛ обладают мощным бронхоконстрикторным действием. Эффект бронхоспазма, в отличие от вызванного гистамином, развивается медленнее, но является более продолжительным. Лейкотриены С₄, D₄ приводят к ранним изменениям и вызывают миграцию клеток в зону воспаления дыхательных путей [11, 12].

ЦЛ являются мощными хемоаттрактантами для эозинофилов, поэтому один из ключевых эффектов антагонистов лейкотриеновых рецепторов при БА связан с торможением эозинофильного воспаления [13]. Кроме того, показано, что ингибиторы синтеза лейкотриенов и антагонисты их рецепторов частично или полностью блокируют констрикторный ответ бронхов на различные триггеры [14].

В связи с вышеизложенным альтернативный метод лечения, позволяющий снизить объем гормональной терапии, воздействовать на лейкотриеновый путь воспаления, не полностью подавляющийся ИГКС, обеспечить высокую приверженность пациентов лечению и достичь стойкой и длительной ремиссии чрезвычайно актуален. Учитывая, что лейкотриены играют существенную роль в реализации аллергического воспаления бронхов, лечение антилейкотриеновыми препаратами приводит к уменьшению частоты и степени выраженности обострений, ла-

бильности бронхов, потребности в бета-2-адреномиметиках и снижению неспецифической гиперреактивности бронхов.

Важно, что к настоящему времени в разных странах уже проведены современные исследования, в которых эффективность добавления антилейкотриеновых препаратов к монотерапии ИГКС или комбинации «ИГКС + длительнодействующие бета-2-агонисты (ДДБА)» оценивалась в реальной клинической практике. Исследования продемонстрировали, что комбинированные методы терапии, нацеленные на двойной путь лечения воспаления дыхательных путей (включая лейкотриеновое звено), предоставляют возможность для улучшения контроля астмы и могли бы принести особую пользу пациентам с неконтролируемым и часто рецидивирующим течением заболевания.

На кафедре клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, на базе аллергологического отделения ГКБ № 52 г. Москвы была проведена работа, целью которой было оценить возможность повышения уровня контроля заболевания путем добавления антилейкотриенового препарата монтелукаста натрия (препарат Сингуляр) 10 мг к базисной терапии ИГКС/ДДБА при тяжелом неконтролируемом течении атопической БА.

В исследование было включено 25 пациентов: 12 мужчин и 13 женщин, в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 42,2) с неконтролируемым тяжелым течением атопической БА (средняя продолжительность заболевания составила 11,8 лет). Все пациенты длительно (не менее 6 месяцев до начала исследования) получали высокие дозы ИГКС (не менее 500 мкг флутиказона пропионата или эквивалента ежедневно) в составе комбинации с ДДБА. Обследования в рамках исследования проводились на 1, 12 и 24-й неделе терапии. Оценка проводилась по дневникам самоконтроля пациентов, показателям пикфлоуметрии, потребнос-

ти в скоропомощных препаратах, изменению данных спирометрии, АСТ-теста (Asthma Control Test – тест по контролю астмы), уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{EX}). Безопасность терапии исследовалась путем выявления нежелательных побочных явлений с помощью свободного личного опроса пациентов.

Результаты исследования показали положительную динамику дневных симптомов БА, уменьшение потребности в скоропомощных препаратах. Прирост показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) составил $19,3 \pm 2,6\%$ от исходных значений, или 218 ± 2 мл (при средних исходных значениях $57,2 \pm 3,4\%$). Суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) снизилась на $9,5 \pm 1,3\%$ от исходных показателей на фоне терапии комбинацией ИГКС/ДДБА с добавлением монтелукаста (при средних исходных значениях $17,2 \pm 2,8\%$). Значимо снизился уровень NO_{EX}, составив до лечения 66,4 ppb, а после – 26,2 ppb. По результатам АСТ-теста вырос уровень контроля астмы (до лечения – 12,9 баллов, после – 18,3 балла). Клинические отчетливые облегчения дыхания отметили 86% пациентов (ухудшение состояния отмечено не было). Все пациенты, получавшие монтелукаст, отметили хорошую его переносимость и отсутствие каких-либо побочных эффектов.

На основании данных исследования можно сделать следующий вывод: использование комбинированного подхода (ИГКС/ДДБА + монтелукаст 10 мг) в терапии неконтролируемой атопической БА тяжелого течения за период 24 недели позволило значительно оптимизировать клинико-функциональный контроль заболевания, а также отчасти улучшить контроль воспаления дыхательных путей.

Таким образом, Сингуляр может быть рекомендован к применению в качестве дополнительного препарата для усиления эффективности базисного лечения неконтролируемой БА тяжелого течения. ●

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}



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

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

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

Торговое название: СИНГУЛЯР®.

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

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

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

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

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

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

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

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

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)

Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы.

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

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

Активные вещества: монтелукаст – 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

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

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

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

Литература:

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

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



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



¹ ФГОУ ВПО
«Северо-Западный
государственный
медицинский
университет им.
И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург

² ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения бронхиальной астмы: в фокусе внимания мометазона фууроат

Д.м.н., проф. А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ¹, д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА²

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) занимают центральное место в лечении бронхиальной астмы (БА). Настоящий обзор посвящен новой лекарственной форме мометазона фууроата (МФ) для лечения астмы – Асманексу Твистхейлеру.

Асманекс Твистхейлер является порошковым ингалятором, содержащим МФ и лактозу и предназначенным для лечения взрослых и детей (12 лет и старше в России). Благодаря выраженному противовоспалительному потенциалу МФ и его эффективной доставке в легкие препарат способен обеспечивать хороший контроль БА в относительно невысоких дозах (200–800 мкг/сут), применяемых 1 (вечером) или 2 раза (утром и вечером) в день. Риск системных побочных эффектов минимален из-за низкой биодоступности МФ.

Это подтверждается результатами клинических исследований, в которых проводилось физикальное, лабораторное исследование, оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и скорости роста у детей. Частота местных побочных эффектов (осиплости голоса, сухости в горле, кандидоза) при ингаляционном применении МФ была низкой и сопоставимой с таковой у других ИГКС.

Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом индексе МФ (соотношении эффективности и безопасности) у больных персистирующей астмой различной тяжести течения.

Ингаляционные глюкокортикостероиды занимают важное место в лечении БА [1]. Они воздействуют именно на воспаление, а значит, уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания (частоту приступов удушья, потребность в бета-2-агонистах короткого действия и др.), повышают качество жизни пациентов, улучшают бронхиальную проходимость, снижают гиперреактивность бронхов. Эти препараты предупреждают обострения астмы, уменьшают частоту госпитализаций и летальность от астмы, а также предупреждают развитие необратимых изменений дыхательных путей (ремоделирование).

Мометазона фууроат является хорошо известным топическим стероидом, который широко используется в терапии аллергического ринита, полипоза носа и риносинуситов (Назонекс), а также стероидочувствительных заболеваний кожи (Элоком, Элоком-С, Тридерм). В последние



годы создана и стала доступна для российских пациентов его лекарственная форма для лечения БА – препарат Асманекс, выпускаемый в виде порошкового ингалятора (Твистхейлер).

Фармакодинамика мометазона фуurato

Мометазона фуurato – это синтетический гетероциклический 17-членный глюкокортикостероид (ГКС), содержащийся в положении 17 эфир фуurato, а в 9-м и 21-м положениях – атомы хлора. В исследованиях *in vitro* установлено, что МФ снижает секрецию клеток, принимающих участие в развитии воспаления дыхательных путей (Т-хелперов, базофилов), тормозит экспрессию адгезивных молекул эпителием и активирует апоптоз эозинофилов. Выраженность противовоспалительного эффекта МФ *in vitro* аналогична таковой флутиказона пропионата и превышает эффекты будесонида, беклометазона дипропионата, триамцинолона ацетонида [2]. При проведении ингаляционного провокационного теста на мышах показано, что МФ достоверно снижает синтез интерлейкинов 4 и 5, а также число Т-хелперов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с плацебо [3].

Механизмы противовоспалительной активности ГКС являются предметом интенсивных исследований. В 70-е годы прошлого века сформировалось представление о классической двухэтапной модели их действия. Согласно этой концепции, стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными (альфа-) рецепторами, которые в неактивном состоянии образуют комплексы с молекулами белков теплового шока (heat shock protein, hsp) hsp 90, 70, 23 и др. Последние необходимы для поддержания оптимальной конформации рецепторного домена, связывающего гормон. Они также обеспечивают нахождение свободного рецептора в цитоплазме клетки.

Образовавшийся комплекс «гормон – рецептор» перемещается в виде димера в ядро, где связывается с коактивирующими молекулами (белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (cAMP responsive element binding protein, CBP), коактиватор стероидного рецептора 1 (steroid-receptor co-activator 1, SRC-1) и др.) и чувствительным элементом генов (геномный эффект). Таким образом в клетках активируются процессы транскрипции (трансактивация) генов и образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом.

В последние годы установлено, что гормон-рецепторные комплексы (в виде мономера) непосредственно и через молекулы CBP взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий белок 1 (activating protein 1, AP-1), ядерный фактор каппа-В (nuclear factor (NF) kappa-B) и др.), которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Итогом этого является торможение транскрипции «воспалительных» генов (транс-репрессия). Последнее, в свою очередь, уменьшает образование в клетках белков и пептидов, обладающих противовоспалительным эффектом.

Таким образом, в настоящее время сложились представления о геномном и внегеномном эффектах ГКС, в том числе и МФ. Следует отметить, что за счет непосредственного взаимодействия с ДНК ГКС могут оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ. Именно поэтому одним из направлений дальнейшего совершенствования этого класса лекарственных препаратов является создание средств с преимущественно внегеномным механизмом действия.

Установлено, что МФ имеет более высокое сродство к глюкокортикостероидным рецепторам, чем флутиказона пропионат (в 1,5 раза), будесонид (в 5 раз), триамцинолона ацетонид (в 7 раз) и дексаметазон (в 12 раз). В эксперименте показано, что МФ в низких кон-

центрациях (10^{-12}) обладает преимущественно внегеномным эффектом, уменьшая образование в клетках белков, обладающих противовоспалительным действием [4]. Последнее, вероятно, является одним из объяснений высокой безопасности этого ГКС (см. ниже).

Фармакокинетика мометазона фуurato

Фармакокинетика МФ изучалась у экспериментальных животных (мышей, крыс, собак), а также здоровых людей и больных БА при однократном и многократном введении препарата в суточных дозах от 200 до 1200 мкг, назначаемых 1–2 раза в день ингаляционно или внутривенно. Установлено, что легочная депозиция МФ при использовании дозированного ингалятора составляет 13,9% [5]. Системная биодоступность 400 мкг МФ при применении порошкового дозирующего устройства у 24 здоровых волонтеров оказалась менее 1%, причем не было найдено различий между этим показателем у мужчин и женщин. При последующем назначении концентрация препарата в плазме крови была близка к порогу его определения (0,02–0,24 мкг/л). Установлено, что при использовании порошкового ингалятора значительная часть МФ проглатывается и выводится в неизменном виде с фекалиями. Фракция, которая всасывается в кишечнике, достигает печени, интенсивно метаболизируется системой цитохрома P450 до полярных соединений и экскретируется с желчью и мочой. При внутривенном введении 400 мкг МФ период его полувыведения у здоровых лиц составляет 4,5 часа, системный клиренс – 53,5 л/час, что сходно с фармакокинетическими параметрами других ИГКС [6].

Системная биодоступность МФ в дозах 400, 800 и 1200 мкг 1 раз в сутки и 200 мкг 2 раза в день изучалась у 60 больных БА легкого и среднетяжелого течения в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, продол-



Таблица 1. Фармакокинетика ингаляционных глюкокортикостероидов

Препарат	Биодоступность при проглатывании, %	Биодоступность при ингаляциях, %	Клиренс, л/час	Объем распределения, л	T _{1/2} из крови, ч	T _{1/2} из легких, ч
Мометазона фуроат (Асманекс Твистхейлер)	< 1	При применении в рекомендованных дозах концентрация препарата в плазме находится около или ниже порога определения (50 пг/мл)	53,5	4,5	4,5	н/д
БДП/Б17-МП	-/26	2/36	150/120	20/424	0,5/2,7	0,1/1,5–6,5
Флунизолид*	21	39–40 (CFC-ДАИ)	58	96–138	1,3–1,7	1,7–3,7
Триамцинолона ацетонид*	10,6–23	22 (CFC-ДАИ)	37	100–148	1,4–2,0	3,6
Будесонид	11–13	39 (Турбухалер)	84	183–196	1,7–3,4	2,0
Флутиказона пропионат	< 1	5,5–17 (Мультидиск) 5,3–16 (НФА-ДАИ)	66–69	318	7,8	14,4
Циклесонид/дез-ЦИК	<1/<1	-/<50 (НФА-ДАИ)	-/396	-/1190	0,71/3,5	-/6,4

БДП/БМП – беклометазона дипропионат/беклометазона монопропионат, дез-ЦИК – дезизобутирил-циклесонид (активный метаболит циклесонида), ДАИ – дозированный ингалятор, CFC-ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие хлорфторуглерод (фреон), НФА-ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие гидрофторалкан (норфлуран), н/д – нет данных.

* Препараты, не зарегистрированные или не используемые в России.

жавшемся 28 дней. У большинства пациентов концентрация препарата в плазме крови была ниже порога ее определения. Аналогичные данные были получены при назначении МФ в дозе 400 мкг 1 и 2 раза в сутки в течение 15 дней и 24 больных астмой легкого и среднетяжелого течения [7].

Показатели фармакокинетики ИГКС приведены в таблице 1 [8–11]. Из таблицы видно, что МФ относится к числу препаратов с низкой системной биодоступностью. Это имеет важное значение для его безопасности при использовании в высоких дозах у больных астмой (см. ниже).

Важной особенностью МФ является его высокая степень связывания с белками плазмы – 99% (для сравнения, у будесонида связывание с белками составляет 85%, у беклометазона дипропионата – 87%, у флутиказона пропионата – 90%), что уменьшает вероятность развития системных эффектов при его использовании у больных.

Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что МФ – это ГКС с выраженной противовоспалительной активностью и минимальным системным действием. Низкая системная биодоступность может быть обусловлена как свойствами самой молекулы (например, наличие эфира фууроата), так и особенностями комплекса «МФ – лактоза», обеспечивающими замедленное всасывание препарата. Полученные данные убедительно доказывают возможность использования МФ в качестве средства для лечения заболеваний дыхательных путей, и в частности БА. При ингаляционном введении адсорбция препарата из дыхательных путей и пищеварительной системы низкая (табл. 1) [8–11]. Поступившая часть МФ подвергается интенсивному первичному метаболизму в печени и, вероятно, в стенке кишечника. Исследования *in vitro* показали, что МФ не метаболи-

зируется в легочной ткани крыс и мышей. У крыс, кроликов, собак и людей МФ превращается в печени в полярные соединения. Основным путем его метаболизма, вероятно, является 6-бета-гидроксилирование, гидролиз эфира фууроата и замещение атома хлора в 21-м положении гидроксильной группой.

Клинические исследования мометазона фууроата Твистхейлера

Для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) создан порошковый ингалятор, содержащий МФ и лактозу в соотношении 1:5,8 (Твистхейлер). Активация ингалятора осуществляется вдохом больного при скорости 20–60 л/мин – такую скорость вдоха способны развивать дети старше 4 лет и взрослые больные БА различной тяжести течения. Доказательства этого получены в 6 многоцентровых плацебо-



контролируемых исследованиях, в которые были включены 109 пациентов с астмой, обученных пользованию Твистхейлером [13]. Твистхейлер представляет собой порошковый ингалятор, содержащий 60 доз МФ. Устройство имеет счетчик доз, что позволяет больному и врачу контролировать прием препарата. Стимулом для поступления порошка в канал для ингаляций является снятие крышки устройства. Это приводит к загрузке одной дозы МФ. Достоинством Твистхейлера является простота его использования, включающего всего 3 движения: снять крышку устройства – сделать вдох – закрыть крышку. Благодаря этому обучение пациентов занимает немного времени [14].

Твистхейлер обеспечивает высокую воспроизводимость доз МФ, получаемую больным при повторных ингаляциях из одного устройства, что удовлетворяет требованиям Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA), фармакопей США и европейских стран. Примерно 30–35% дозы МФ составляют частицы размером 1–5 мкм, который является оптимальным для доставки препарата в мелкие бронхи [15].

Эффективность и безопасность Асманекса Твистхейлера изучались в многоцентровых клинических исследованиях, проводившихся в странах Европы, Латинской Америки, Канаде, США и Мексике. В них участвовало более 4000 больных (возраст 4–83 года) легкой, среднетяжелой и тяжелой БА, из которых более 3400 человек получали Асманекс Твистхейлер в течение 3–12 месяцев в дозах 200–1600 мкг/сутки [8]. Клинические программы предусматривали наблюдение за пациентами с астмой, «стероид-наивных» и принимавших ранее ИГКС, а также больными гормонозависимой астмой. Для оценки эффективности препарата использовали динамику симптомов болезни (приступы затрудненного

дыхания, ночные пробуждения от астмы, использование бета-2-адреномиметиков короткого действия, время до начала ухудшения астмы и др.), показатели функции легких (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), скорость потока выдыхаемого воздуха на уровне 25–75% ФЖЕЛ, пиковая экспираторная скорость выдоха) и качества жизни. У больных гормонозависимой БА оценивали изменение потребности в пероральных ГКС. Изучалось влияние МФ на гиперреактивность бронхов в провокационных пробах с аллергенами, аденозинмонофосфатом и метахолином. Проводилось сравнение МФ с другими ИГКС (беклометазона дипропионатом, будесонидом, флутиказона пропionatoм) [8, 12].

Для исследования безопасности МФ оценивали частоту местных и системных побочных эффектов, влияние препарата на продукцию кортизола (по концентрации в плазме крови в течение 24 часов, а также в тесте стимуляции надпочечников синтетическим адренкортикотропным гормоном), внутриглазное давление, прозрачность хрусталика, плотность костной ткани и скорость роста у детей.

Одной из основных задач клинических программ являлось исследование возможности использования Асманекса Твистхейлера 1 раз в сутки вечером. Основанием для его однократного применения вечером явилось следующее [12]:

- высокое сродство МФ к глюкокортикостероидным рецепторам, что может обеспечить длительное противовоспалительное действие в дыхательных путях;
- возможность повышения приверженности пациентов лечению и, как следствие, эффективности лечения;
- наличие циркадных ритмов бронхиальной проходимости и снижение ее у больных БА в ночное время.

Эффективность мометазона фууроата при бронхиальной астме

В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях показано, что МФ в дозах 50, 100 и 400 мкг, назначаемый дважды в сутки в течение 6–14 дней, достоверно снижал гиперреактивность бронхов при пробах с аллергенами (раннюю и позднюю астматическую реакцию), метахолином и аденозинмонофосфатом, а также эозинофилию мокроты у больных БА легкого течения [16, 17]. Это подтверждает способность МФ подавлять воспаление дыхательных путей.

При назначении Асманекса Твистхейлера в течение 12 недель у 236 больных БА легкого и среднетяжелого течения, получавших до включения в исследования только бета-2-адреномиметики короткого действия, оказалось, что доза 400 мкг 1 раз в сутки утром по сравнению с дозой 200 мкг и плацебо достоверно уменьшает выраженность симптомов астмы, потребность больных в сальбутамоле, вызывает прирост показателей бронхиальной проходимости

NB

Рекомендуемые дозы препарата Асманекс Твистхейлер

- ✓ В качестве стартовой дозы – 400 мкг 1 раз в сутки вечером у больных астмой легкой и средней тяжести, получавших до его назначения бета-2-адреномиметики короткого действия или другие ИГКС.
- ✓ При достижении контроля за течением болезни доза препарата может быть снижена до 200 мкг 1 раз в сутки вечером.
- ✓ У пациентов с тяжелой БА начальная доза МФ должна составлять 400 мкг 2 раза в день.

Длительный прием Асманекса Твистхейлера приводит к сокращению потребности в пероральных ГКС или дает возможность их полной отмены.



Таблица 2. Эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (мкг) для взрослых

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазона дипропионат ДАИ	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Будесонид ПИ	200–400	> 400–800	> 800–1600
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320–1280
Флунизолид	500–1000	> 1000–2000	> 2000
Флутиказона пропионат ДАИ	100–250	> 250–500	> 500–1000
Мометазона фураат ПИ	200–400	> 400–800	> 800–1200

ПИ – порошковый ингалятор, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

(увеличение ОФВ1 на 11,5–18,6% по сравнению с 8,5–16,5% в группе пациентов, получавших МФ в дозе 200 мкг, и 0,1–5,1% в группе плацебо) [18]. Похожие результаты были получены и в другом исследовании, причем оказалось, что эффективность МФ в дозе 400 мкг 1 раз сутки аналогична таковой при его назначении 200 мкг 2 раза в день [19]. Важно отметить, что достоверный прирост пиковой объемной скорости выдоха и сокращение потребности в сальбутамоле наблюдались уже через 24 часа после начала лечения [18, 19]. При дальнейшем наблюдении за больными оказалось, что положительные эффекты обеих доз МФ (200 и 400 мкг в сутки) сохранялись в течение 12 месяцев, при этом назначение препарата вечером было более эффективным, чем утром [20]. Большинство исследований МФ были проведены у больных, кото-

рые ранее получали ИГКС, причем эффективность и безопасность МФ сравнивали как с плацебо, так и с другими препаратами класса ИГКС.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 286 пациентов с БА легкого и среднетяжелого течения старше 12 лет, оценивалась возможность однократного назначения МФ в течение 12 недель. Показано, что Асманекс Твистхейлер в дозах 200 мкг 1 раз в день вечером и 400 мкг 1 раз в день утром достоверно улучшал бронхиальную проходимость по сравнению с МФ 200 мкг 1 раз в день утром и плацебо [21]. В других работах подтверждена более высокая эффективность применения МФ в дозе 400 мкг однократно вечером у больных, получавших ранее другие ИГКС 2 раза в день. Положительное влияние МФ на выраженность клинических симптомов и бронхиальную обструкцию отмечалось в течение первой недели лечения. Улучшение клинико-функционального состояния больных сочеталось с повышением качества их жизни [8, 22].

У 128 больных с тяжелой гормонозависимой БА назначение Асманекса в дозах 400 и 800 мкг 2 раза в день в течение 12 недель по сравнению с плацебо приводило к достоверному улучшению качества жизни и уменьшению потребности в пероральных ГКС (на 46% и 24% соответственно), при-

чем у 40% пациентов удалось полностью отменить ГКС. Несмотря на снижение дозы ГКС, у больных отмечался существенный прирост показателей бронхиальной проходимости. Эффективность МФ в дозах 400 мкг и 800 мкг 2 раза в день была одинаковой. При дальнейшем наблюдении в течение 9 месяцев полной отмены пероральных ГКС к концу года удалось добиться у 71% больных, получавших 400 мкг 2 раза в день, и у 62% пациентов, принимавших 800 мкг 2 раза в день, что сочеталось с улучшением качества их жизни. В течение этого периода времени в группе плацебо потребность в системных стероидах увеличилась на 164,4% [23].

Аналогичные данные были получены в другом исследовании, включавшем 123 больных тяжелой гормонозависимой астмой [24]. В обеих работах показана стероидсберегающая активность МФ, причем доза 800 мкг 2 раза в день оказалась столь же эффективна, как и 400 мкг 2 раза в день. В 5 исследованиях показано, что Асманекс Твистхейлер в дозах 200 мкг и 400 мкг 2 раза в день, назначаемый в течение 12 недель, был более эффективен, чем будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 400 мкг 2 раза в день, число наблюдавшихся больных – 730) и беклометазона дипропионат (дозированный ингалятор, 168 мкг 2 раза в день, количество пациентов – 227) [25–28]. Эффективность МФ (200 мкг 2 раза в сутки) и флутиказона пропионата (Фликсотид Дискхалер, 250 мкг 2 раза в день, количество включенных в исследование больных – 733) была одинаковой [29].

Таким образом, приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что МФ уменьшает выраженность клинических симптомов, улучшает качество жизни, бронхиальную проходимость и снижает гиперреактивность бронхов у пациентов с БА различной тяжести течения. Для улучшения приверженности пациентов лечению и упрощения режима лечения предложен

Возможность применения препарата Асманекс Твистхейлер один раз в сутки и простое в применении ингаляционное устройство, не требующее координации движений и специальных навыков пациента, повышают приверженность больных терапии и делают лечение удобным для пациентов.



Таблица 3. Частота побочных эффектов (%) при использовании мометазона фууроата (МФ) и других ингаляционных глюкокортикостероидов, наблюдаемых более чем у 2% больных астмой

Побочные эффекты	МФ (Асманекс Твистхейлер)				Плацебо (n = 350)	БДП 168 мкг 2 раза в день (n = 128)	ФП 250 мкг 2 раза в день (n = 184)	БУД 400 мкг 2 раза в день (n = 181)
	200 мкг 1 раз в день утром (n = 209)	200 мкг 1 раз в день вечером (n = 54)	400 мкг 1 раз в день утром (n = 209)	200 мкг 2 раза в день (n = 263)				
Кандидоз полости рта	2	2	4	6	1	4	10	2
Фарингит	3	7	3	4	4	2	6	4
Головная боль	6	0	7	3	5	4	4	4
Дисфония	< 1	0	2	2	1	2	7	2
Сухость во рту	0	2	0	< 1	0	0	0	0
Прибавка веса	0	2	1	< 1	0	0	0	0
Сыпь	0	2	0	0	0	0	0	0
Повышение активности печеночных ферментов	0	2	0	0	0	0	0	0

БДП – беклометазона дипропионат, ФП – флутиказона проприонат, БУД – будесонид.

однократный прием препарата. Полученные данные позволяют рекомендовать в качестве стартовой дозы Асманекса Твистхейлера 400 мкг 1 раз в сутки вечером у больных астмой легкой и средней тяжести, получавших до его назначения бета-2-адреномиметики короткого действия или другие ИГКС. При достижении контроля за течением болезни доза препарата может быть снижена до 200 мкг 1 раз в сутки вечером. У пациентов с тяжелой БА начальная доза МФ должна составлять 400 мкг 2 раза в день. Его длительный прием приводит к сокращению потребности в пероральных ГКС или дает возможность их полной отмены. Эквивалентные дозы МФ и других ИГКС приведены в таблице 2 [1].

Безопасность мометазона фууроата

В нескольких работах изучалось влияние различных доз МФ на продукцию кортизола надпочечниками у больных БА и ХОБЛ. Для этого использовались 2 чувствительных метода: исследование концентрации кортизола плазмы

в течение 24 часов после назначения МФ, а также тест стимуляции надпочечников синтетическим адренокортикотропным гормоном (косинтропином). Известно, что изменение суточной концентрации кортизола плазмы является индикатором его базальной секреции, а проба с косинтропином позволяет оценить функциональный резерв надпочечников.

У 60 больных БА легкого и среднетяжелого течения изучалось влияние Асманекса Твистхейлера (400, 800, 1200 мкг 1 раз в сутки, а также 200 мкг 2 раза в сутки) и плацебо в течение 28 дней на состояние оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Показано, что применяемые дозы МФ не оказывают существенного влияния на базальную секрецию кортизола и резерв надпочечников в тесте с косинтропином через 7, 14 и 28 дней лечения [30].

В другом наблюдении 64 пациента с астмой среднетяжелого течения получали МФ в дозах 400 мкг, 800 мкг 2 раза в сутки, преднизон 10 мг 1 раз в сутки или плацебо в течение 28 дней. Установлено, что средняя концентрация кор-

тизола в плазме крови в течение 24 часов у больных, получавших Асманекс Твистхейлер в дозе 400 мкг 2 раза в день (800 мкг в сутки), существенно не отличалась от таковой в группе пациентов, принимавших плацебо, на 28-й день лечения. Снижение уровня кортизола крови в среднем на 21% по сравнению с плацебо отмечалось только у больных, получавших МФ в дозе 800 мкг 2 раза в день (общая доза 1600 мкг в сутки). Это снижение было достоверно менее выраженным, чем у пациентов, получавших 10 мг преднизона (64%) [8]. Следует помнить, что максимальная зарегистрированная доза Асманекса как при БА, так и при ХОБЛ составляет 800 мкг в сутки, это доза, при которой системных побочных эффектов не наблюдалось.

При наблюдении за больными БА, получавшими МФ в дозах 200 мкг 2 раза в день, 400 мкг 2 раза в день, 800 мкг 1 раз в день в течение 1 года, не обнаружено изменений концентрации кортизола плазмы крови и функционального резерва надпочечников в тесте с косинтропином [31].



Мометазона фуроат является хорошо известным топическим стероидом, который широко используется в терапии аллергического ринита, полипоза носа и риносинуситов (Назонекс), а также стероидочувствительных заболеваний кожи (Элоком, Элоком-С, Тридерм).

В последние годы создана и стала доступна для российских пациентов его лекарственная форма для лечения БА — препарат Асманекс, выпускаемый в виде порошкового ингалятора (Твистхейлер).

Не выявлено отрицательного влияния МФ в дозах до 800 мкг в сутки на внутриглазное давление, прозрачность хрусталика и плотность костной ткани (поясничный отдел позвоночника, бедренная кость) у больных БА и ХОБЛ при наблюдении в течение 1 года [8]. Долгосрочные исследования не показали изменения скорости роста детей с БА при лечении этим препаратом [32, 33].

Местные побочные эффекты МФ, назначаемого в дозах 200–400 мкг в день в течение 1 года больным БА в возрасте от 12 до 83 лет, включали развитие кандидоза полости рта (2–6%), дисфонии (0–2%), фарингита (3–7%). Их частота была аналогичной или меньшей, чем при использовании других ИГКС (табл. 3) [21, 22, 26, 27]. Близкие данные получены у пациентов с ХОБЛ, лечившихся МФ в дозе 800 мкг/сутки или плацебо в течение года [8].

Частота тяжелых побочных эффектов у больных БА и ХОБЛ, получавших Асманекс Твистхейлер и плацебо, была сходной. По мнению врачей, участвующих в 19 исследованиях, эти побочные эффекты непосредственно не были связаны с лечением. Число пациентов, прекративших прием препаратов, было сходным среди

больных, получавших МФ, плацебо и другие ИГКС.

Беременные и кормящие женщины исключались из клинических исследований. Если беременность наступала в процессе лечения МФ, то применение препарата прекращалось. Тем не менее концентрация препарата в плазме крови при ингаляционном введении обычно очень низкая, что делает его влияние на плод и репродуктивную функцию маловероятным. Применение Асманекса Твистхейлера во время беременности и у кормящих матерей возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка (категория С FDA).

Режим дозирования мометазона фуроата Твистхейлера

У больных БА легкого и средне-тяжелого течения стартовая доза Асманекса Твистхейлера должна составлять 400 мкг 1 раз в сутки вечером. У некоторых пациентов предпочтительно назначение препарата в дозе 200 мкг 2 раза в день. При достижении контроля за течением астмы (при нормальной легочной функции и минимальном использовании бета-2-адреномиметиков короткого действия) в ряде случаев возможно использование 200 мкг 1 раз вечером. Однократный прием препарата повышает приверженность лечению у больных БА молодого возраста и подростков [34].

У больных тяжелой гормонозависимой БА в начале лечения МФ назначают по 400 мкг 2 раза в день. Доза системных ГКС должна быть постепенно уменьшена, при этом осуществляется контроль за симптомами БА и надпочечниковой недостаточности. После полной отмены пероральных стероидов доза МФ должна быть снижена до минимальной эффективной.

Соотношение «польза/риск»

Благодаря выраженной противовоспалительной активности МФ и его эффективной доставке в легкие с помощью порошко-

вого ингалятора препарат способен обеспечивать контроль БА в относительно невысоких дозах. Риск системных побочных эффектов минимален из-за низкой биодоступности МФ. Это подтверждается результатами клинических исследований, в которых проводилось физикальное, лабораторное исследование, оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и скорости роста у детей. Частота местных побочных эффектов (осиплости голоса, сухости в горле, кандидоза) при ингаляционном применении МФ была низкой и сопоставимой с таковой у других ИГКС. Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом индексе МФ (то есть соотношении эффективности и безопасности) у больных персистирующей БА различной тяжести течения.

Заключение

Асманекс Твистхейлер является порошковым ингалятором, содержащим МФ и лактозу, предназначенным для лечения взрослых и детей (в России – в возрасте 12 лет и старше). Он одобрен для лечения астмы более чем в 40 странах мира [35]. При ингаляционном пути введения концентрация, поступающая в кровь, мала. МФ плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и подвергается интенсивному первичному печеночному метаболизму. При применении в рекомендованных дозах концентрация препарата в плазме находится около или ниже порога определения. Это обеспечивает высокую противовоспалительную активность в дыхательных путях при минимальной вероятности развития системных побочных эффектов. Возможность применения препарата один раз в сутки и простое в применении ингаляционное устройство, не требующее координации движений и специальных навыков пациента, повышают приверженность больных терапии и делают лечение удобным для пациентов. 🌟

Литература
→ С. 74

Асманекс® Твистхейлер® (мометазона фураат порошковый ингалятор)

Новый поворот в лечении астмы



ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР® (мометазона фураат)

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»

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

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

RESP-1044455-0004 08.2012



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Круглогодичный аллергический ринит – «простой» насморк?

К.м.н. О.С. ДРОБИК, к.м.н. Д.С. ФОМИНА,
д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА, А.Ю. НАСУНОВА

Несмотря на рост распространенности аллергического ринита (АР), актуальны вопросы его своевременной диагностики и рациональной фармакотерапии. Особые трудности для врача первичного звена представляет такая форма заболевания, как круглогодичный аллергический ринит (КАР). Авторы описывают этиологические факторы, механизмы развития, клиническую картину данной формы АР, излагают современные подходы к диагностике и лечению КАР. Показано, что наиболее эффективными препаратами в отношении купирования таких симптомов АР, как ринорея, зуд в носу, чихание, заложенность носа, глазные симптомы, являются интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), а выбор препарата зависит от профиля безопасности. Согласно данным клинических исследований, одним из наиболее высоких профилей безопасности среди интраназальных ГКС обладает мометазона фураат (препарат Назонекс®).

Аллергический ринит – воспаление слизистой оболочки носа, обусловленное иммуноглобулин-Е-(IgE)-опосредованной реакцией повышенной чувствительности, развивающейся в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку полости носа, и проявляющееся четырьмя основными симптомами: зудом, чиханием, выделениями из полости носа, затруднением носового дыхания [1]. Назальные симптомы, беспокоящие пациентов, в большинстве случаев тривиальны, но тем не менее могут

приводить к значительному снижению качества жизни пациентов и членов их семей, оказывая негативное влияние на работоспособность, академическую успеваемость и социальную активность больных. Потеря трудоспособности, визиты к врачу и постоянная фармакотерапия АР формируют значительные прямые и косвенные экономические затраты как для системы здравоохранения, так и для общества в целом [2, 3]. АР занимает одно из первых мест в общей структуре аллергических заболеваний. За последние 2 десятилетия

распространенность заболевания по всему миру увеличилась с 6 до 18% [4, 5]. По данным российских авторов, аллергическим ринитом в разных регионах Российской Федерации страдают 12,7–24% общей популяции, при этом отмечается ежегодный рост заболевания; пик АР приходится на молодой возраст [6, 4, 7]. Однако истинная распространенность аллергического ринита может быть гораздо выше: с одной стороны, это связано с тем, что не все пациенты с этим заболеванием обращаются за врачебной помощью, с другой стороны, врачи не всегда могут поставить верный диагноз. Существует несколько теорий, объясняющих увеличение роста распространенности аллергии в развитых странах [6]. Результаты ряда популяционных исследований свидетельствуют о том, что частота заболеваний аллергией увеличивается по мере индустриализации стран. Высказываются предположения, что загрязнение окружающей среды вызывает усиление IgE-опосредованного аллергического ответа, возможно, действуя как адъювант. Так называемая гигиеническая гипотеза, признаваемая и поддерживаемая все большим числом аллергологов, в настоящее время является альтернативной



вышеизложенной теории. Согласно этой гипотезе, ранний контакт ребенка с микроорганизмами, находящимися в пище и воздухе, ведет к снижению частоты аллергии. Теория основана на эффекте микробной экспозиции нижних дыхательных путей у новорожденных в периоде младенчества (до года) и учитывает так называемый западный образ жизни в качестве фактора, провоцирующего развитие аллергического заболевания. При этом иммунологический механизм, «запускающий» аллергическое заболевание, не совсем ясен. Молекулярным механизмом, лежащим в основе гипотезы «гигиены», считают нарушение баланса между подтипами Т-хелперных клеток: Th1 и Th2. Именно соотношение Th1 и Th2-клеток влияет на чувствительность человека к аллергенам. В процессе иммунного ответа происходят синтез и высвобождение цитокинов из Th1-лимфоцитов, отвечающих на бактериальные или вирусные инфекции, или Th2-лимфоцитов, реагирующих на аллергены окружающей среды. Снижение контакта с инфекциями приводит к изменению баланса между подтипами Th-клеток в сторону Th2-лимфоцитов, что повышает восприимчивость к аллергенам. Сдвиг субпопуляции Т-хелперных клеток в сторону преобладания Th1, по всей видимости, связан со сниженной продукцией цитокинов, ответственных за врожденный иммунитет, стимулируемый бактериальными составляющими через систему толл-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) (иммунная девиационная теория). Согласно другой теории (снижения иммунитета – супрессивная теория), экспозиция инфекционными аллергенами нижних дыхательных путей приводит к снижению активности регуляторных Т-клеток. Обе теории являются объектами изучения на современном этапе развития медицины [7, 5]. В последней версии международного европейского консенсуса по лечению АР предлагается

выделить три формы ринита: сезонный (САР), круглогодичный (КАР) и профессиональный. Термин «профессиональный ринит» не имеет пока четкой дефиниции и не всегда опосредован IgE-аллергической реакцией. В 2001 г. эта классификация была пересмотрена в программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму) [1, 8]. Таким образом, предложено подразделять АР по продолжительности симптомов на персистирующий и интермиттирующий. Наличие симптомов АР менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году свидетельствует об интермиттирующей форме АР. Если симптомы АР присутствуют более 4 дней в неделю и более 4 недель в году, говорят о персистирующей форме АР. В основе определения степени тяжести АР лежит оценка влияния заболевания на качество жизни (сон, работоспособность, способность к учебе, занятия спортом и активным отдыхом) [1, 8, 3]. Самыми часто встречающимися сопутствующими АР заболеваниями являются астма и атопический дерматит. 40–50% пациентов с АР страдают от астмы и более 90% астматиков имеют ринит. Согласно международному документу ВОЗ GLORIA (2004) (Global Resources in Allergy), более чем у 50% детей и взрослых, страдающих АР, выявлены сопутствующие заболевания: синуситы, средние отиты, а у 42% пациентов имеются симптомы аллергического конъюнктивита, который особенно характерен для САР. Безусловно, при длительно персистирующих симптомах АР процент осложнений, возникающих у пациентов, выше. Именно данная категория пациентов чаще всего имеет сочетанную патологию: бронхиальную астму и аллергический ринит [5, 9]. Тяжелые и зачастую не диагностируемые формы аллергического ринита приводят к ухудшению течения бронхиальной астмы,

Круглогодичный аллергический ринит обусловлен воздействием ингаляционных аллергенов жилища, таких как клещи домашней пыли и аллергены домашних животных, тараканов и др.

В установлении диагноза основным являются результаты диагностических проб или определения аллерген-специфического IgE в сыворотке крови.

обуславливая ее неконтролируемое течение. Длительная персистенция симптомов АР характерна для КАР. Симптомы заболевания, доставляющие больному постоянное беспокойство, снижающие качество жизни и требующие длительного приема лекарственных препаратов, приводят к тому, что КАР относят к тяжелым формам аллергического ринита. К сожалению, зачастую лечение КАР осложняется ошибками при диагностике [9]. В связи с вышеизложенным в данной статье мы бы хотели рассмотреть именно подходы к лечению и диагностике данной формы заболевания.

Этиологические факторы КАР

Круглогодичный аллергический ринит (КАР) обусловлен воздействием ингаляционных аллергенов жилища, таких как клещи домашней пыли и аллергены домашних животных, тараканов и др. Домашняя пыль состоит из многих органических и неорганических компонентов, включающих волокна, споры плесени, продукты жизнедеятельности (фекалии) клещей и других насекомых, перхоть и слюну млекопитающих. Основной аллергенной частью домашней пыли как сложного многокомпонентного аллергена являются клещи, которые чаще всего становятся причиной КАР. Аллергены домашнего клеща присутствуют во всех частях тела клеща, секрете и продуктах жиз-



недеятельности. В домашней пыли преобладают представители клещей семейства Pyroglyphidae, доминирующим видом которого в Европе и России является *Dermatophagoides pteronyssinus*, в Америке – *Dermatofagoides farinae*, что обусловлено разными климатическими условиями. На долю представителей других семейств приходится около 10% клещевой популяции. Концентрация клещей в воздухе зависит от сезона и географического положения страны.

Необходимо отметить, что в зависимости от их локализации аллергены домашнего клеща подразделяются на две группы:

- 1) содержащиеся преимущественно в фекалиях домашнего клеща;
- 2) локализующиеся в основном в теле клеща (в меньшей степени в фекалиях) и имеющие меньшую аллергенность.

В домашней пыли преобладают аллергены 1-й группы и лишь небольшое количество аллергенов 2-й группы. Большое количество аллергенов домашнего клеща обладает протеолитической активностью, в связи с чем они могут иметь более легкий доступ к иммунокомпетентным клеткам. Распространенность аллергии к клещам домашней пыли в популяции составляет в странах с сухим климатом около 15%, а в странах с влажным климатом – 20–35% [10]. Установлено, что в домах пациентов, страдающих atopическими заболеваниями, клещи, их вызывающие, встречаются чаще, чем в жилищах здоровых людей. У лиц с генетической предрасположенностью к atopии фактором риска развития сенсibilизации является наличие более 1000 экземпляров клещей на 1 грамм пыли. У пациентов, страдающих КАР, сенсibilизация к внутрижилищным аллергенам повышает риск развития бронхиальной астмы в 4 раза, а наличие более 500 экземпляров на 1 грамм пыли уже провоцирует приступ бронхиальной астмы. Существуют убедительные доказательства, что

при наличии генетической предрасположенности к развитию IgE-опосредованных аллергических реакций, именно факторы окружающей среды определяют возникновение аллергических заболеваний [5].

Часто возникновение КАР обусловлено аллергенами животных: кошек, собак, лошадей, грызунов. Они содержатся в их перхоти, слюне, моче, секретах сальных и перианальных желез и являются одними из самых сильнейших действующих аллергенов. По данным ВОЗ, от 2 до 30% населения разных стран сенсibilизировано к аллергенам животных [8]. АР может быть одним из первых проявлений при данном виде аллергии.

В некоторых регионах мира, а также в социальных группах с низким уровнем жизни сенсibilизация к аллергену таракана бывает более распространенной, чем к домашней пыли, и в ряде случаев является причиной тяжелых приступов бронхиальной астмы. Основные аллергены содержатся в экскрементах и хитиновой оболочке насекомых [6, 7].

На сегодняшний день различные авторы уделяют много внимания грибковой аллергии как причине КАР [3, 9]. Плесневые и дрожжевые грибки бурно вегетируют во влажное и теплое время года. Для грибов *Cladosporium*, *Alternaria* и *Stemphylium* характерна сезонность проявлений аллергии, а для грибов *Aspergillus* и *Penicillium* выраженность симптомов АР достаточно постоянна в течение года. Однако не стоит забывать, что проявления симптомов САР в определенных климатических условиях также являются круглогодичными.

Несмотря на то что аллергены клещей домашней пыли, спор грибов и тараканов являются круглогодичными, их количество в воздухе зависит от времени года. В связи с этим течение КАР имеет волнообразный характер и сопровождается сезонными вспышками, которые могут быть обусловлены наличием полисен-

сibilизации как к бытовым, так и к пыльцевым аллергенам. При ведении пациентов также нужно учитывать, что клинические проявления аллергического ринита могут быть также спровоцированы воздействием неспецифических раздражителей (табачный дым, воздушные загрязнители, некоторые химические соединения). Аналогичный эффект оказывает воздействие холодного воздуха, сквозняков, резкие перепады температуры, что указывает на высокую неспецифическую гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных АР. Интересен тот факт, что пары переработанного дизельного топлива являются также своеобразным стимулятором, который приводит к повышению общего IgE, то есть к его повышенной продукции, и тем самым стимулирует аллергическое воспаление, что в конечном итоге может приводить как к развитию АР, так и к усилению уже имеющихся его симптомов [6].

Патогенез и клиническая картина АР

Слизистая оболочка полости носа обладает механизмом, распознающим аллергены за счет фиксации аллергенспецифического IgE на его высокоаффинных рецепторах (Fc-эпсилон-рецепторы 1-го типа, Fc-эпсилон-R1) на тучных клетках. Дифференцированные В-лимфоциты продуцируют IgE, а Т-клетки являются регуляторами их синтеза. Взаимодействие аллергена с IgE происходит на тучных клетках соединительной ткани и базофилах. В том случае когда на Fc-эпсилон-R1 тучных клеток фиксирован аллергенспецифический IgE, аллерген, соединяясь с этим антителом, перекрестно связывает между собой молекулы IgE и, соответственно, Fc-эпсилон (R1 в клеточной мембране), что является стартовым механизмом, запускающим активацию тучных клеток. Затем следует высвобождение в межклеточное пространство медиаторов воспаления, которые расширяют просвет сосудов, повышают сосудистую проницае-



Учитывая, что основной жалобой пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом является хроническая заложенность носа, терапия препаратами кромогликата или недокромила натрия, антилейкотриеновыми и антигистаминными препаратами 2-го поколения недостаточно эффективна. Препаратами выбора являются интраназальные ГКС.

мость, усиливают секрецию слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами, стимулируют афферентные нервные волокна. Через несколько минут после начала данного процесса развивается ранний аллергический ответ (РАО), что клинически проявляется в виде отека и выделения назального секрета. Стимуляцию афферентных нервов запускает аксон-рефлекс и приводит к локальному высвобождению нейропептидов, вещества Р, брадикининов, способствующих дальнейшей активации и дегрануляции Т-клеток [6, 11].

Реакция поздней фазы аллергического воспаления развивается через несколько часов после контакта с аллергеном и ассоциирована с эозинофильным воспалением слизистой носа, эндотелиальной экспрессией и эпителиальной адгезией молекул, хемокинов и цитокинов. Высвобождение медиаторов из инфильтрирующих лейкоцитов, как и из резидентных клеток (тучных клеток), выражается в симптомах назальной обструкции и развития неспецифической назальной гиперреактивности. Лейкотриены, высвобождаемые тучными клетками, эозинофилами, базофилами, макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками, играют важную роль в поздней фазе аллергических реакций, влияя на назальную обструкцию, слизистую секрецию и клеточное вовлечение в процесс [11, 12].

При персистирующем аллергическом рините продолжающийся низкодозовый контакт с аллерге-

ном индуцирует постоянное воспаление слизистой (минимальное персистирующее воспаление) с гиперэкспрессией молекулы внутриклеточной адгезии 1 типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), которая представляет главный рецептор для риновирусов. Данное обстоятельство объясняет склонность больных к вирусным инфекциям и их роль в обострении АР, риск развития бронхиальной астмы при АР, а также неспецифическую гиперреактивность слизистой оболочки носа [12].

Воздействие на минимальное персистирующее воспаление является важнейшим механизмом лечения АР и других аллергических заболеваний, а также профилактики их обострений. Опубликованы данные, подтверждающие, что продолжительное лечение антигистаминными препаратами не только купирует симптомы АР, но и уменьшает уровень минимального персистирующего воспаления, экспрессии ICAM-1, а также неспецифическую гиперреактивность слизистой оболочки носа за счет общего противовоспалительного эффекта. Хорошие результаты могут быть достигнуты при применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов, что особенно актуально у пациентов, имеющих сочетание аллергического ринита и бронхиальной астмы [10].

Воздействие более низких концентраций аллергенов приводит к меньшей выраженности симптомов круглогодичного АР по сравнению с сезонным, тем самым

затрудняя постановку диагноза. Зачастую единственной жалобой, предъявляемой больным, является хроническая заложенность носа. Постоянная заложенность носа вынуждает пациентов дышать ртом, что приводит к храпу, ночным кошмарам, постоянному сопению, изменению голоса, сухости, раздражению слизистой оболочки и болям в горле, может приводить к гипо- и даже аносмии. Вследствие этого резко снижается качество жизни, физическая и умственная активность.

Типичной жалобой больных является приступообразное чихание в ранние утренние часы, сразу после пробуждения. Среди других симптомов круглогодичного АР обращают на себя внимание бесцветные выделения из носа, зуд в носу, глазах, ушах, горле, слезотечение, боли в проекции лобных пазух, снижение слуха, появление шума в ушах. Стеkanie назального секрета по задней стенке глотки раздражает слизистую, являясь причиной хронического подкашливания. Постоянная заложенность носа может привести к возникновению как острых, так и хронических риносинуситов. Данное состояние сопровождается ощущением заложенности, гипосмией, кашлем, иногда болью в области пазух, тяжестью и головной болью. Подобный же механизм лежит в основе евстахиитов с последующим вовлечением в процесс среднего уха. Назальный полипоз может быть следствием хронического воспаления слизистой носа. Полипы в основном выпадают из слизистой синусов в средний носовой проход, усиливая назальную блокаду, вызывая аносмию, болевой синдром, и ухудшают клиническое течение риносинуситов [2, 12].

Диагностика КАР

Диагноз АР базируется на тщательном сборе анамнеза, показателях объективного обследования (риноскопии, назального обследования) и, безусловно, данных специфического аллергологического обследования.



Таблица 1. Клинические эффекты фармакологических препаратов для лечения аллергического ринита

Группа препаратов	Чихание	Ринорея	Заложенность носа	Зуд в носу	Глазные симптомы
H ₁ -антигистаминные препараты 2-го поколения:					
пероральные	++	++	+	+++	++
интраназальные	++	++	+	++	0
Интраназальные ГКС	+++	+++	+++	++	++
Интраназальные кромогликаты	+	+	+	+	0
Антилейкотриеновые препараты	0	+	++	0	++

К возможным дополнительным диагностическим тестам относятся: фиброоптическая риноскопия, цитология назального секрета, назальный тест с аллергеном и риноманометрией, конверсионная радиография, КТ-сканирование. Мониторинг уровня общего IgE малоинформативно.

При диагностике и дифференциальной диагностике КАР может возникнуть ряд трудностей, например, в случае поливалентной сенсибилизации к бытовым и пыльцевым аллергенам. В установлении диагноза основным являются результаты диагностических проб или определения аллергенспецифического IgE в сыворотке крови. Наибольшую трудность представляет дифференциальная диагностика КАР и круглогодичных ринитов неаллергической природы. В частности, АР следует дифференцировать от инфекционных ринитов, а также от вазомоторного или круглогодичного неаллергического ринита. Вследствие неспецифической гиперреактивности слизистой оболочки носа у 5–10% населения воздействие холодного

воздуха, сквозняков, резкие перепады температуры могут вызвать симптомы вазомоторного ринита. Десятая часть этих лиц предъявляет жалобы круглогодично, что делает необходимым прием симптоматических средств (в частности, деконгестантов), а это усугубляет течение заболевания. Частое применение сосудосуживающих капель приводит к утолщению, гипертрофии слизистой носа, в результате развивается медикаментозный ринит, схожий с симптомами КАР. В то же время следует учитывать, что пациенты с КАР, не подозревая об аллергической природе своего заболевания, часто годами злоупотребляют деконгестантами и в последующем имеют сочетание двух заболеваний – КАР и медикаментозного ринита.

Лечение КАР

Основной проблемой в лечении АР остается недооценка степени тяжести заболевания и, соответственно, назначение неадекватного объема фармакотерапии. Часто это приводит к нарушению доверия между врачом и пациентом, незаслуженной дискредитации препаратов, утяжелению течения заболевания и, как следствие, к развитию всевозможных осложнений. Задача лечебных мероприятий состоит в том, чтобы влияние АР на качество жизни и работоспособность пациента было, насколько это возможно, минимальным [2, 13].

В лечении КАР выделяют следующие направления:

✓ Элиминационные мероприятия.

✓ Аллергенспецифическая иммунотерапия.

✓ Обучение пациентов.

✓ Фармакотерапия.

Избегание контакта с причинно-значимым аллергеном представляет собой фундаментальный подход для предотвращения аллергических симптомов заболевания. Однако данная цель труднодостижима, хотя, безусловно, проведение элиминационных мероприятий может повлиять на тяжесть проявления симптомов и снизить потребность в фармакотерапии.

До начала лечения необходимо уточнить форму заболевания (легкая, средняя, тяжелая), а также эпизодичность появления симптомов. Критерии тяжести аллергического ринита достаточно четко сформулированы в рамках инициативы ARIA (2001–2011).

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) используется в клинической практике более 100 лет. АСИТ – метод введения возрастающих доз специфических аллергенов пациентам с доказанной IgE-опосредованной сенсибилизацией. АСИТ различными методами позволяет не только уменьшить клинические проявления заболевания и тем самым снизить потребность в лекарственных препаратах, но и остановить прогрессирующее течение заболевания. АСИТ имеет свои противопоказания: тяжелые иммунологические, серьезные сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, текущая терапия бета-блокаторами (даже в виде глаз-

Высокая безопасность определяет возможность применения Назонекса пациентами широкого возрастного диапазона – как взрослыми (в том числе старческого возраста), так и детьми начиная с 2 лет.



ных капель), неконтролируемая бронхиальная астма (ОФВ1 после лечения меньше 70%). Кроме того, АСИТ не следует проводить беременным женщинам и пациентам с низким комплаенсом [6].

Принципы фармакологической терапии АР были сформулированы в рекомендациях ARIA (2010). Согласно этому документу, для использования при АР рекомендуются антигистаминные препараты 2-го поколения, топические антигистаминные средства, интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), топические кромоны (высокобезопасны, но эффект незначительный), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ипратропиума бромид, деконгестанты. При этом следует придерживаться принципа ступенчатой терапии и индивидуального подхода. При АР не рекомендуются антигистаминные препараты 1-го поколения для базисного приема в связи с седативным эффектом, негативным влиянием на когнитивные функции, астму и другие сопутствующие заболевания; системные ГКС (в/м, пролонгированные).

Руководствуясь так называемым ступенчатым подходом, врач должен назначать достаточный объем базисной терапии аллергического ринита, опираясь на знание механизма действия различных препаратов, применяемых при данном заболевании, и индивидуальные проявления симптомов у конкретного пациента [7, 8]. Учитывая, что основной жалобой пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом является хроническая заложенность носа, терапия препаратами кромогликата или недокромила натрия, антилейкотриеновыми и антигистаминными препаратами 2-го поколения недостаточно эффективна. Препаратами выбора являются интраназальные ГКС (табл. 1) [10].

Интраназальные глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными лекарственными средствами при АР. Молекулярные механизмы двухэтапной

модели действия ГКС (геномный и внегеномные эффекты) лежат в основе их противоаллергического и противовоспалительного действия, заключающегося в одновременном влиянии на большинство клеток, вовлекаемых в аллергический процесс. Интраназальные ГКС тормозят активность всех клеток (эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, дендритных, эпителиальных и эндотелиальных клеток), участвующих в развитии воспаления в полости носа. Эти препараты уменьшают ринорею, зуд, чихание, заложенность носа и глазные симптомы ринита. Последнее обусловлено торможением назо-окулярного рефлекса за счет выраженной локальной противовоспалительной активности интраназальных стероидов. Метаанализ последних исследований показал, что ГКС превосходят по эффективности антигистаминные препараты и антилейкотриеновые препараты в борьбе с такими симптомами АР, как заложенность носа, зуд, чихание, ринорея. Интраназальные ГКС могут быть использованы и в монотерапии, и в комбинации с пероральными антигистаминными препаратами. При регулярном и правильном использовании интраназальные ГКС эффективно уменьшают воспаление в слизистой оболочке носа и улучшают ее состояние. Поскольку для оптимального клинического эффекта необходимо надлежащее применение назального спрея, пациенты должны быть проинформированы о правильном использовании этих устройств. Наиболее распространенными побочными эффектами интраназальных ГКС являются носовые кровотечения, сухость и жжение слизистой носа. Как правило, эти эффекты отмечаются в течение первых дней лечения и редко являются поводом для отмены препаратов. При их появлении рекомендуется снизить используемую дозу и перейти к использованию назального спрея на водной основе. При неправильной

технике ингаляции назальных стероидов описаны единичные случаи перфорации носовой перегородки. Для профилактики этого возможного побочного эффекта рекомендуется вводить препарат в полость носа в строго сагиттальном направлении.

При назначении интраназальных ГКС важен вопрос их безопасности. Побочные эффекты препаратов этой группы напрямую зависят от величины показателя их системной биодоступности. Современные интраназальные ГКС обладают низкой биодоступностью и хорошо переносятся больными. Следует иметь в виду, что биодоступность интраназальных препаратов определяется не только их всасыванием со слизистой оболочки носа, но и абсорбцией той части дозы (менее половины от введенной), которая, осев в глотке, проглатывается и всасывается в кишечнике. Кроме того, при нормально функционирующем мукоцилиарном транспорте основная часть препарата (до 96%) в течение 20–30 минут после

Назонекс® – мометазона фураат

- ✓ Обладает мощным противовоспалительным эффектом.
- ✓ Оказывает влияние на раннюю и позднюю фазы аллергического воспалительного ответа.
- ✓ Начинает действовать уже через 5–11 часов после введения первой дозы.
- ✓ Применение Назонекса 1 раз в сутки позволяет контролировать и назальные (в том числе заложенность носа), и глазные симптомы АР в течение 24 часов.
- ✓ Не вызывает сухость слизистой носа, так как содержит увлажнитель (глицерин).
- ✓ Обладает хорошими органолептическими свойствами – не имеет запаха.
- ✓ При длительном применении способствует восстановлению гистологической структуры слизистой носа до нормы.



Таблица 2. Биодоступность интраназальных глюкокортикостероидов

Препарат	Биодоступность при интраназальном введении, %	Биодоступность при пероральном приеме, %
Беклометазона дипропионат	44	20–25
Триамцинолона ацетонид	Нет данных	10,6–23
Флунизолид	40–50	21
Будесонид	34	11
Флутиказона пропионат	0,5–2	< 1
Мометазона фуруат	< 0,1–1	< 1

интраназального введения переносится в глотку с помощью ресничек слизистой оболочки носа, откуда поступает в желудочно-кишечный тракт и подвергается абсорбции. Именно поэтому биодоступность при пероральном и интраназальном приеме является важной характеристикой интраназальных ГКС, в значительной степени определяющей их терапевтический индекс, то есть соотношение местной противовоспалительной активности и потенциала неблагоприятного системного действия (табл. 2) [4]. Низкая биодоступность современных интраназальных ГКС связана не только с их низкой абсорбцией, но и с быстрым и практически полным метаболизмом при первом проходе через печень. Это обуславливает в целом короткий период полувыведения интраназальных ГКС, однако продолжительность его варьирует в зависимости от препарата. Отдельно остановимся на возможности применения интраназальных ГКС для лечения АР у беременных женщин. Появились публикации, согласно данным которых при тяжелых формах АР препаратами выбора у беременных женщин являются интраназальные ГКС, но эти препараты должны назначаться с учетом их биодоступности. На сегодняшний момент ретроспективно не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления после применения интраназальных ГКС у беременных женщин. Предположительно, данные рекомендации будут отражены в международных согласительных документах. Метаанализ 84 исследований, про-

веденных в Германии за период с 1966 по 2009 г., продемонстрировал эффективность и безопасность данной группы препаратов. Дексаметазон, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, флунизолид, мометазона фуруат, триамцинолон и беклометазона дипропионат были оценены в терапии АР. Эффективность определялась по действию препаратов на назальные и глазные симптомы и выражалась в виде балла эффективности. Оценка безопасности проводилась с позиции развития системных побочных эффектов (носовые кровотечения, задержка роста детей) и выражалась в виде балла безопасности. По выраженности клинического эффекта препараты распределились следующим образом: будесонид, мометазона фуруат, триамцинолон. Наибольшую безопасность (по упомянутым выше позициям) продемонстрировали мометазона фуруат, триамцинолон, флутиказона пропионат. Исследования показывали, что интраназальное применение беклометазона, но не других интраназальных ГКС, может замедлять рост у детей по сравнению с плацебо, однако долгосрочные исследования по изучению влияния беклометазона на рост у детей отсутствуют. Суммируя полученные данные, с позиции эффективности и безопасности лидерство среди интраназальных ГКС принадлежит мометазона фуруату и триамцинолону [3, 13]. Назонекс® (мометазона фуруат, производства компании MSD) обладает выраженным противовоспалительным действием, оказывает влияние на раннюю и позднюю

фазы аллергического воспалительного ответа. Важно, что Назонекс® начинает действовать быстро, эффект может наступать уже через 5–11 часов после введения первой дозы. Применение Назонекса 1 раз в сутки позволяет контролировать и назальные (в том числе заложенность носа), и глазные симптомы АР в течение 24 часов. Назонекс® содержит глицерин, который обладает свойством увлажнять как кожу, так и слизистые оболочки и крайне редко вызывает сухость слизистой носа. При длительном применении способствует восстановлению гистологической структуры слизистой носа до нормы. При назначении интраназальных ГКС важным остается вопрос их безопасности. Побочные эффекты препаратов этой группы, как упоминалось выше, напрямую зависят от величины показателя их системной биодоступности. Назонекс® при назначении в виде водного назального спрея характеризуется крайне низкой биодоступностью (< 1%) и практически не определяется в плазме крови даже при использовании высокочувствительных методов исследования. Крайне низкая биодоступность обуславливает отсутствие системного действия даже при 20-кратном увеличении дозы. Высокая безопасность определяет возможность применения Назонекса пациентами широкого возрастного диапазона – как взрослыми (в том числе старческого возраста), так и детьми начиная с 2 лет. В заключение отметим: несмотря на то что АР – достаточно распространенное и хорошо известное клиницистам заболевание, которое с каждым годом прогрессирует, существует проблема несвоевременной диагностики данной патологии врачами первичного звена, что, к сожалению, приводит к нерациональному подходу в лечении. В связи с этим очень важно, чтобы практические врачи понимали важность своевременной диагностики и необходимость применения современных схем лечения аллергического ринита. 🌟



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Наследственные ангиоотеки – принципы диагностики и терапии

К.м.н. О.С. ДРОБИК

Изолированные рецидивирующие ангиоотеки представляют собой важную клиническую проблему, актуальность которой обусловлена не только недостаточными сведениями о механизмах развития, но и серьезным влиянием болезни на все стороны жизни пациентов, трудностями диагностики и лечения данного заболевания [1].

В обзоре дана классификация ангиоотеков, освещены вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения наследственных и приобретенных комплементзависимых ангиоотеков.

Введение

Ангиоотек (АО) – это результат локального повышения проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул, клинически характеризуется локализованным внезапно возникающим транзиторным и часто рецидивирующим отеком кожи или слизистых оболочек. Ангиоотек может возникать в сочетании с явлениями крапивницы или протекать в изолированном варианте, не сопровождаясь образованием волдырей и зудом.

В настоящее время в зависимости от классификационного признака ангиоотеки подразделяются следующим образом [4].

I. По клинической характеристике.

1. По течению: острый (до 6 недель) и хронический (более 6 недель).

2. По сочетанию с крапивницей: изолированный и сочетанный.

II. По возможному механизму развития.

1. С преимущественным вовлечением системы комплемента: наследственный и приобретенный.

1.1. Наследственный ангиоотек:

- 1-й тип – абсолютный дефицит C1-ингибитора (изолированный ангиоотек);
- 2-й тип – относительный дефицит C1-ингибитора (изолированный ангиоотек);
- 3-й тип – без дефицита C1-ингибитора (изолированный ангиоотек).

1.2. Приобретенный ангиоотек (приобретенный дефицит C1-ингибитора):

- 1-й тип – абсолютный (изолированный ангиоотек);
- 2-й тип – относительный с образованием аутоантител к C1-ингибитору (изолированный ангиоотек).

2. С участием других механизмов.

- 2.1. Вызываемый ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (изолированный ангиоотек).

2.2. Обусловленный гиперчувствительностью к лекарственным препаратам, пищевым продуктам, укусам и ужалениям насекомыми (в большинстве случаев сочетается с крапивницей).

2.3. Возникающий на фоне очаговой инфекции (может быть сочетанным).

2.4. Ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (может быть сочетанным).

3. Идиопатический (может быть сочетанным).

Из всего многообразия изолированных АО отдельного внимания заслуживают комплементзависимые ангиоотеки. Комплементзависимые отеки бывают наследственного и приобретенного характера. Для практической медицины наследственный АО (НАО) представляет серьезную проблему в связи с тяжестью обострений и высокой вероятностью развития тяжелых осложнений, которые в некоторых случаях приводят к летальному исходу.

Определение и классификация комплементзависимых ангиоотеков

Наследственный ангиоотек (НАО)

НАО – аутосомно-доминантное хроническое заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитов, характеризующееся эпизодическим АО любой области тела. Причиной заболевания является снижение функции



белка, ингибирующего С1-эстеразу, что приводит к неконтролируемой активации ряда белковых каскадов в сыворотке крови, главным образом классического пути активации комплемента и брадикининового каскада [1].

Наследственный комплементзависимый отек встречается редко и составляет не более 2% от всех случаев АО. В общей популяции распространенность НАО составляет 1:10 000 – 1:150 000 человек. Достоверных данных о распространенности НАО среди населения России нет в связи с низкой выявляемостью данного заболевания и отсутствием достаточной информированности врачей других специальностей об этом заболевании. НАО относят к разряду первичных иммунодефицитов. Больные НАО являются гетерозиготами, то есть имеют один нормальный и один измененный ген, отвечающий за синтез и функционирование С1-ингибитора. Мутация характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, хотя приблизительно 25% случаев НАО обусловлены спонтанной мутацией. Частота мутации гена составляет в среднем 1:100 000. В 2009 г. впервые среди населения РФ описан случай аутосомно-рецессивного наследования НАО, в зарубежной литературе описано лишь два случая подобного типа наследования. Несмотря на единичность этих данных, они существенно расширяют наши представления о типах наследования НАО [2].

Существуют два клинически идентичных типа НАО, определить которые можно лишь при исследовании компонентов комплемента в крови. Различают 2 фенотипических варианта заболевания: НАО 1-го типа и НАО 2-го типа. Некоторые исследователи выделяют 3-й тип НАО – эстрогензависимые отеки, однако до настоящего времени этот тип не выделен как самостоятельная нозологическая единица, так как не имеет четко и единообразно описанной этиологической и патогенетической картины. Отдель-

ные авторы определяют его как наследственные эстрогензависимые ангиоотеки, то есть ангиоотеки, связанные исключительно с влиянием эстрогенов, с предположительным аутосомно-доминантным или Х-сцепленным типом наследования заболевания. Некоторые исследователи выделяют группу пациентов с рецидивирующими ангиоотеками и семейным анамнезом заболевания, у которых была выявлена локализованная в 5-й хромосоме мутация в гене, кодирующем 12-й фактор свертываемости крови. Наличие указанного генетического дефекта влечет за собой изменение его функциональной активности и, как следствие, нарушение кининового профиля, что приводит к повышению продукции брадикинина [3]. Отличительной особенностью болезни является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов, соответственно, обострения болезни происходят во время беременности, применения пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Первые две формы НАО обусловлены генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом С1-ингибитора, при третьей его форме концентрация и функция С1-ингибитора не изменены.

НАО 1-го типа встречается у 85% всех пациентов с НАО. Болезнь отличается абсолютным дефицитом С1-ингибитора, при этом уровень С1-ингибитора варьирует в пределах 5–30% от нормальных значений. Дефицит С1-ингибитора обусловлен отсутствием гена, кодирующего С1-ингибитор, или различными его мутациями. Мутация заключается в разнообразных включениях, или делециях, одного или нескольких нуклеотидов в области гена, кодирующего С1-ингибитор. В случае если уровень С1-ингибитора нормальный или повышен, следует тестировать его функциональные характеристики для подтверждения НАО 2-го типа [1].

НАО 2-го типа составляет 15% среди всех типов НАО, отличается снижением функциональной активности С1-ингибитора, хотя уровень С1-ингибитора может оставаться в пределах или быть несколько выше нормы. У пациента вырабатывается нормальное или повышенное количество неправильно функционирующего С1-ингибитора. Нефункциональный ингибитор не расходуется, накапливается в сыворотке крови и регистрируется в повышенном количестве.

Приобретенный ангиоотек (ПАО)

Помимо генетически детерминированного встречается приобретенный дефицит С1-ингибитора, что выражается приобретенными ангиоотеками (ПАО). ПАО отличается отсутствием у больных отягченного наследственного анамнеза и поздним началом заболевания (в возрасте 40 лет и старше). Распространенные и редкие причины ПАО могут быть связаны с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, половых органов, эндокринного и метаболического генеза. ПАО может возникать при гематологических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях, а также при распространенных инфекционных и паразитарных заболеваниях. Так, описаны случаи приобретенных комплементзависимых отеков на фоне ВИЧ-инфекции, множественной миеломы, различных лимфопролиферативных заболеваний, коллагенозов, хронических гепатитов В и С. Нередко приобретенные комплементзависимые отеки манифестируют за несколько лет до развития основного заболевания (табл. 1). Иногда такой АО является первым клиническим проявлением лейкоза [5].

Выделяют 2 типа приобретенных комплементзависимых отеков:

- ПАО 1-го типа связан с повышением катаболизма ингибито-



Таблица 1. Причины приобретенных комплементзависимых ангиоотечков

Причина	Патология
Аутоиммунные заболевания	Системные заболевания соединительной ткани, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), васкулиты (синдром Черджа – Стросс), криоглобулинемия, лейкоцитокластический васкулит
Гемобластозы	В-клеточные лимфомы, IgA-, IgM-миелома, миелофиброз, макроглобулинемия, хроническая лимфолейкемия
Солидные опухоли	Аденокарциномы прямой кишки, легких, желудка, яичников, матки, печени
Паразитарные инвазии	Эхинококкоз

ра С1 эстеразы при лимфопротрофиеративных заболеваниях;

- при ПАО 2-го типа происходит продукция IgG- и IgM-аутоантител к ингибитору С1 эстеразы, что приводит к его инактивации.

Развитие ПАО связано с образованием иммунных комплексов при лимфопротрофиерации, которые в избыточном количестве активируют систему комплемента, приводя к выработке большого количества анафилотоксинов.

Механизмы развития комплементзависимых отеков

Несмотря на прогресс в изучении биохимических маркеров и молекулярных характеристик наследственных отеков, механизмы, лежащие в основе запуска и разрешения атак, остаются неизвестными. Основным механизмом отеков при НАО связан с эффектами медиаторов – брадикинина, гистамина, производных арахидоновой кислоты, цитокинов.

При наследственном дефекте системы комплемента нарушается продукция ингибитора С1 эстеразы вследствие мутации гена С1-ингибитора. Уровень С1-ингибитора снижен или он функционально малоактивен, что ограничивает активацию системы комплемента.

При дефиците С1-ингибитора увеличивается содержание калликрина, который, в свою очередь, повышает образование брадикинина. Недостаточность С1-ингибитора приводит к неконтролируемой активации ранних компонентов комплемента, локальный дефицит ингибитора С1 приводит к нарушению регуля-

ции и повышению продукции вазоактивных пептидов. Накапливаясь в избыточном количестве, кинины вызывают расширение и повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, интерстициальный отек, набухание коллагеновых волокон, сглаживание сосочков дермы, что клинически проявляется отеком. В настоящее время обсуждается ведущая роль брадикинина в развитии симптомов комплементзависимых отеков. Брадикинин (БК) – это нанопептид, вырабатываемый при активации контактной системы, который может потенциально повышать сосудистую проницаемость путем связывания со своим рецептором (В2-рецептор к брадикинину) на эндотелиальных клетках сосудов. В зависимости от фармакологических свойств выделяют 2 подтипа рецепторов к брадикинину: ВКR1 и ВКR2 [7]. В настоящее время брадикинин считается ответственным за клинические симптомы ангиотека, повышая сосудистую проницаемость, вызывая расширение сосудов и сокращение висцеральной гладкой мускулатуры. После воздействия инициирующего фактора недостаточность С1-ингибитора ведет к неадекватной выработке БК и повышению проницаемости сосудов, и выход жидкости в ткани вызывает незудящий отек.

При ПАО на фоне лимфопротрофиеративных заболеваний образуется большое количество антиидиотипических антител, формируются иммунные комплексы и происходит повышенное потребление С1q-компонента комплемента. В отличие от НАО,

где синтез С1-ингибитора имеет дефект, ПАО характеризуется наличием большого числа аутоантител, действующих на молекулы С1q и, следовательно, на С1-ингибитор. Повышенный катаболизм С1q превосходит регуляторные возможности С1-ингибитора, создается относительный дефицит последнего, что приводит к развитию комплементзависимых отеков.

Клиническая картина комплементзависимых отеков

Для всех типов комплементзависимых отеков характерна особая клиническая картина, знание особенностей которой помогает в диагностике данной патологии. Обычно НАО дебютирует в первые 2 десятилетия жизни, чаще в пубертатный период. У 40% больных заболевание развивается в возрасте до 5 лет (первые признаки НАО могут возникнуть уже в возрасте нескольких месяцев, но чаще после 1–2 лет жизни), у 50% больных – до 12 лет, а у 75% – до 15 лет. Однако необходимо помнить, что частота спонтанных мутаций при НАО составляет 25%, и у этой группы пациентов может отсутствовать семейный анамнез НАО. Несмотря на ранний дебют заболевания, у многих пациентов оно остается нераспознанным на протяжении десятков лет; типичными ошибочными диагнозами являются «аллергический» или «идиопатический ангионевротический отек» и «анафилаксия».

АО провоцируют характерные особые триггеры. Любой из факторов, способных вызвать активацию комплемента по классическому пути, калликреин-кининовой системы или каскада свертывания крови, способствует возрастанию потребности в С1-ингибиторе и является потенциальным триггером обострения: механическая травма, интенсивность которой может быть разной – от легкого сдавления одеждой или легкого ушиба до перелома кости, – хирургическое вмешательство, малоинвазивные диагностические процедуры, экстракция зуба; ле-



карственные препараты: ингибиторы АПФ, пероральные контрацептивы, содержащие эстроген, препараты гормоно-заместительной терапии; инфекции, стресс, алкоголь [1, 6]. Хронические очаги инфекции, нередко не имеющие ярких клинических проявлений, такие как хеликобактерная инфекция, ассоциированы с более упорным течением НАО. Таким образом, острые приступы НАО возникают как спонтанно, так и под действием триггеров, причем 50% случаев НАО провоцируются травмой и хирургическими вмешательствами, а 30–40% приступов – психоэмоциональным стрессом. Молекулярные механизмы действия триггерных факторов на сегодняшний день изучены недостаточно. Исключение составляет применение ингибиторов АПФ у пациентов с НАО, которое в дальнейшем приводит к повышению уровня БК в тканях и плазме. Таким образом, не удивительно, что пациенты с НАО отвечают на прием ингибиторов АПФ увеличением частоты атак [7].

Для изолированных комплемент-зависимых АО характерна медленная динамика симптомов: отеки достаточно медленно нарастают в течение 12–36 часов и разрешаются в течение 2–5 дней, а абдоминальные симптомы исчезают в течение 12–24 часов. Пациенты указывают на неэффективность глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов при купировании отеков. Периодичность возникновения отеков может варьировать от еженедельных до 1 раза в год. Интервалы между обострениями у каждого больного индивидуальны: у нелеченых пациентов отеки могут возникать каждые 7–14 дней, также характерны ремиссии заболевания от 7–10 дней до 12 месяцев, возможны непрерывные атаки каждые 3 дня, а также латентное (субклиническое) течение. Данный значительный разброс в тяжести течения заболевания отмечается даже у родственников. Следует отметить, что у некоторых больных АО возникают только после

значительной травмы, у других обострения проявляются достаточно часто, вне зависимости от внешних воздействий, на протяжении многих лет.

Клиническая картина НАО характеризуется появлением у больных рецидивирующих плотных безболезненных незудящих отеков, локализующихся практически на любых участках тела: верхних и нижних конечностях (руки, стопы, бедра и др.), на лице (периорбитальная область, губы), полости рта (язык, мягкое небо), туловище, гениталиях, а также подслизистом слое верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. НАО характеризуется следующими особенностями: бледный, очень плотный, имеющий четкую границу со здоровой кожей, захватывающий от 3–4 см в диаметре до больших участков; без гиперемии («холодные отеки»), с чувством «напряжения», «распирания тканей», при надавливании на отек ямки не остается. Для НАО характерны болезненные отеки лица, туловища, конечностей, нередко одной и той же локализации («циклические отеки»).

Атаки наследственных отеков обычно идут по предсказуемому пути. Многие атаки начинаются с продрома или ауры – обычно дрожь, покалывание, слабость, разбитость, мраморность кожи. Зуд и крапивница для НАО не характерны, однако примерно треть всех случаев АО сопровождается гигантской кольцевидной эритемой (erithema annulare), обильными бледными высыпаниями мультиформного характера, не сопровождающимися зудом, жжением и местной гиперемией. При поражении верхних дыхательных путей отек обычно располагается выше гортани, захватывая губы, язык и глотку. АО может распространяться на верхние дыхательные пути с вовлечением пищевода, гортани и проявляется дисфагией, дисфонией, симптоматикой обструкции дыхательных путей, напоминающей в ряде случаев бронхиальную

астму, и прогрессировать вплоть до асфиксии. Отеки гортани, проявляющиеся осиплостью голоса, афонией, стридорозным дыханием, хотя бы один раз в жизни отмечаются у 50% больных. В тяжелых случаях они приводят к асфиксии и смерти. До 25% больных погибают от отека гортани в возрасте до 30 лет. При вовлечении слизистых оболочек различных органов развивается следующая клиника: пищевода – дисфагия; желудка – тошнота, рвота; кишечника – боли в животе, клиника кишечной непроходимости; мочевого пузыря – дизурия, анурия; мозговых оболочек, внутреннего уха – тошнота, рвота, головокружение, менингеальные симптомы. Более чем у половины больных наблюдаются выраженные абдоминальные отеки, вызванные отеком различных участков слизистой оболочки ЖКТ. Во время абдоминальных отеков кожные симптомы, как правило, остаются или усиливаются. Развитию приступов абдоминальных отеков при НАО часто предшествуют ощущения спазмов в околопупочной области, слабость, тошнота, спастические боли в эпигастрии. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на ощущения «отеков внутренних органов». Отек в области абдоминальных органов часто сопровождается выраженным болевым абдоминальным синдромом, тошнотой, рвотой и диареей. Клиническая картина нередко напоминает «острый живот» или кишечную непроходимость. Клинически болевой синдром проявляется в виде разлитой боли в брюшной полости, кишечных колик, возможна тонкокишечная непроходимость. У ряда пациентов наблюдается первичный генез рецидивирующей тонкокишечной непроходимости как *forme fruste* (приостановление в развитии или скрытое течение заболевания), и только исследование концентрации С4-фракции комплемента позволяет правильно поставить диагноз. Боли в животе бывают настолько интенсивными, что их иногда называют



«брюшная мигрень», а сопровождающие болевой симптом общие явления (тахикардия, колебания артериального давления (АД), головокружение, головная боль и др.) – «вегетативная буря». Выброс жидкостей в интерстициальное и перитонеальное пространство во время абдоминальных атак может привести к клинически значимой гипотонии. Необходимо учитывать, что у части пациентов многие годы может наблюдаться клиника только изолированных абдоминальных, что невероятно затрудняет постановку диагноза у данной категории пациентов. Около 30% больных подвергаются хирургическому вмешательству в связи с подозрением на острую хирургическую патологию. У больных НАО даже описан феномен «географического живота» – результат операций, характеризующийся наличием многочисленных послеоперационных рубцов. Пациентам проводят лапаротомию, обусловленную отеком внутренних органов (аппендэктомию, холецистэктомию, нефрэктомия, гинекологические операции), при операции выявляют ограниченный отек кишечника, признаки асептического воспаления. При ультразвуковом обследовании и компьютерной томографии отмечается отек слизистой оболочки интестинальной стенки, а также свободная жидкость в брюшной полости.

Тяжесть симптомов наследственных отеков очень вариабельна и не коррелирует с плазменным уровнем С1-ингибитора [3, 6]. Другие факторы, такие как полиморфизм рецепторов к БК или вариации уровня или функциональности киназ, по всей вероятности, влияют на тяжесть болезни, но эти факторы не до конца изучены.

Симптомы ПАО развиваются после 4-го десятилетия жизни и нередко на несколько лет опережают другие симптомы субклинически протекающего лимфопролиферативного заболевания. В остальном клиника абсолютно идентична наследственным АО.

Диагностика комплементзависимых отеков

Существуют определенные трудности ранней диагностики НАО, особенно при атипичном течении заболевания. В связи с тем что несвоевременная постановка диагноза НАО обуславливает высокий процент смертности (20–30% пациентов умирают от отека гортани), всем пациентам с изолированными ангиоотеками следует проводить тщательное клиническое обследование, так как отечный синдром встречается не только при НАО, ПАО, но и вследствие других причин. Больным с отеками без симптомов крапивницы и кожного зуда следует уделять особое внимание, так как у них может быть НАО с синдромом недостаточности С1-ингибитора, носящий наследственный характер [5]. Очень важно проводить дифференциальную диагностику НАО с другими типами отеков (табл. 2).

При анализе анамнестических данных следует обратить внимание на семейный анамнез, возраст больного при дебюте заболевания, характерные триггеры, динамику развития отеков. Пациенты, страдающие рецидивирующим абдоминальным синдромом, при котором заболевания ЖКТ не подтверждаются лабораторно-функциональными и диагностическими методами, нуждаются в дополнительном обследовании для исключения патологии системы комплемента. Кроме того, следует обращать внимание на неэффективность традиционной терапии: антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов (эффект слабый или отсутствует), норадреналина, антибиотиков, противопаразитарных препаратов, ферментов. Лабораторное обследование является обязательным для подтверждения диагноза. Согласно международным рекомендациям [9, 10], выделяют следующие клинические критерии диагноза НАО:

✓ *Большие критерии:*

- самостоятельно проходящий невоспалительный ангиоотек

без уртикарной сыпи; медленно нарастающий и длящийся более 12 часов;

- спонтанно проходящая боль в животе неясной этиологии; часто рецидивирующая и длящаяся более 6 часов, может сопровождаться яркими диспептическими симптомами;
 - рецидивирующий отек гортани.
- ✓ *Малые критерии:*
- семейный анамнез рецидивирующего ангиоотека, и/или болей в животе, и/или отека гортани;
 - дебют заболевания в возрасте до 20 лет.

К лабораторным критериям диагноза НАО относят [9, 10]:

- ✓ уровни антигена С1-ингибитора эстеразы, составляющие < 50% от нормы (при двух отдельных определениях) у пациента в возрасте более 1 года вне приступа;
- ✓ уровни функциональной активности С1-ингибитора эстеразы < 50% от нормы (при двух отдельных определениях) у пациента в возрасте более 1 года вне приступа;
- ✓ мутация гена С1-ингибитора эстеразы, приводящая к нарушению синтеза и/или функции соответствующего белка.

Диагноз может быть установлен при наличии одного большого клинического критерия и одного лабораторного критерия.

Для НАО 1-го типа характерен низкий уровень С1-ингибитора, тогда как при НАО 2-го типа уровень С1-ингибитора может сохраняться в норме или даже превышать нормальные значения при низких показателях функциональной активности С1-ингибитора. При снижении компонентов комплемента С8 и С9 возможно более тяжелое течение. У детей исследования уровня компонента комплемента С4 и уровня и функциональной активности С1-ингибитора рекомендуется проводить в возрасте старше 1 года. Определение уровня С4 является основным оправданным по затратам скрининговым тестом при наследственных отеках, хотя в редких случаях компонент комплемента С4 может



Таблица 2. Дифференциальный диагноз при различных ангиоотеках (АО)

Признаки	Наследственный АО	Приобретенный АО	Аллергический АО	Псевдоаллергический АО
Начало заболевания	С детства, обычно течение становится тяжелее в пубертатном периоде, во время беременности	Часто в пожилом возрасте	В молодом возрасте	В любом возрасте, чаще зрелом
Наследственность	Наследственный АО у родственников	Не характерна	Атопические заболевания в семье	Не характерна
Связь с воздействием аллергена	Нет	Нет	Четкая	Не характерна
Атопические заболевания	Нет	Нет	Есть у больного и в его семье	Обычно нет
Связь с травмой	Четкая	Нет	Нет	Нет
Связь с психоэмоциональными, физическими нагрузками	Есть	Не характерна	Нет	Возможна
Эозинофилия	Нет	Нет	Часто	Не характерна
Местная гиперемия, зуд	Нет	Нет	Есть	Есть
Крапивница	Нет	Нет	Часто	Часто
Эффект антигистаминных препаратов и ГКС	Нет	Эффект ГКС возможен при аутоиммунном варианте	Есть	Есть
Цикличность	Часто	Не характерна	Нет	Нет
Локализация	Часто на одном месте	Различная	Различная	Различная
Общий IgE	Норма	Норма	Повышен	Повышен
Высокий уровень специфических IgE, положительные кожные пробы с аллергенами	Нет	Нет	Да	Да
Нарушение в СК	Снижение уровня С4, С2, количественный или функциональный дефицит С1-ингибитора	Снижение уровня С4, С2, уровень С1-ингибитора может быть разным. Отсутствует патология СК у родственников	Нет	Нет

ГКС – глюкокортикостероиды, СК – система комплемента.

быть нормальным между атаками. При нормальном уровне С4-фракции вероятность отсутствия НАО у пациента составляет 96% и, как правило, нет необходимости в дальнейших диагностических процедурах. Следует подчеркнуть важность обследования близких родственников больного, так как лица с неустановленным диагнозом НАО в 35% случаев подвержены риску смерти.

Диагностика НАО в педиатрической практике имеет ряд особенностей. Следует помнить, что у детей именно НАО являются главными причинами изолированных ангиоотечков. Функциональная недостаточность

С1-ингибитора, как следствие аутоиммунного процесса, у детей встречается крайне редко. Самой большой проблемой на сегодняшний день является поздняя диагностика НАО у детей и подростков. Считается, что у 85% пациентов с НАО первые симптомы дебютируют до 20 лет, но, к сожалению, только у 35% всех пациентов заболевание диагностировано в этом возрасте. Установление клинического диагноза НАО у детей представляет трудности, потому что заболевание может протекать с симптомами, часто встречаемыми в детском возрасте (боль в животе, пастозность конечностей, трудности при гло-

тании, охриплость голоса или острое диспноэ). Даже при наличии семейного анамнеза часто вышеуказанные симптомы не связывают с НАО, и поэтому диагностика заболевания несвоевременна.

При подозрении на приобретенный рецидивирующий АО в каждом случае следует исключить диагноз лимфопролиферативного заболевания, системной красной волчанки, гепатита или других инфекций.

Важным отличием ПАО является низкий уровень С1q-компонента комплемента, поэтому определение С1q имеет существенное значение для дифференциальной диагностики приобретенных



Таблица 3. Лекарственные препараты, обычно используемые для длительной профилактики НАО

Класс и название	Обычная взрослая доза	Обычная педиатрическая доза	Побочные эффекты
<i>17-альфа алкилированные стероиды</i>			
Даназол	200 мг в день (мин. 100 мг каждые 3 дня – макс. 600 мг в день)	50 мг/день (макс. 200 мг в день)	<p><i>Частые:</i> увеличение веса, андрогенизация (вирилизация), акне, нарушение либидо, боли в мышцах, судороги, головные боли, утомляемость, тошнота, запоры, нарушение менструального цикла, повышение печеночных ферментов, гипертония, атерогенность.</p> <p><i>Редкие:</i> замедление роста у детей, маскулинизация, холестаз, множественные мелкие кровоизлияния печени, гепатоцеллюлярная карцинома</p>
Станозолол	2 мг/день (мин. 1 мг каждые 3 дня – макс. 6 мг в день)	0,5–1 мг в день для детей старше 6 лет; 0,5–2 мг в день для детей 6–12 лет	
Оксандролон	10 мг в день (мин. 2,5 мг каждые 3 дня – макс. 20 мг в день)	0,1 мг/кг в день	
Метилтестостерон	Используется только у мужчин. 10 мг в день (мин. 5 мг – макс. 30 мг в день)	Не применяется у детей	
<i>Антифибринолитические агенты</i>			
Эпсилон-аминокапроновая кислота	2 г 3 раза в день (мин. 1 г 2 раза в день – макс. 4 г 3 раза в день)	0,05 г/кг 2 раза в день (мин. 0,025 г/кг 2 раза в день – макс. 0,1 г/кг 2 раза в день)	<p><i>Частые:</i> тошнота, головокружение, диарея, зависящая от положения тела гипотония, мышечные судороги с повышением мышечных ферментов.</p> <p><i>Редкие:</i> тромбозы, нарушение цветового зрения</p>
Транексамовая кислота	1 г 2 раза в день (мин. 0,25 г 2 раза в день – макс. 1,5 г 3 раза в день)	20 мг/кг 2 раза в день (мин. 10 мг/кг 2 раза в день – макс. 25 мг/кг 3 раза в день)	

и наследственных комплемент-зависимых отеков. Кроме того, у пациентов с ПАО целесообразно исследование уровня антитела к С1-ингибитору для исключения аутоиммунного механизма ПАО.

Лечение наследственных ангиоотечек

Лечение наследственных изолированных ангиоотечек проводится в соответствии с международными рекомендациями [4, 9, 10]. Текущие рекомендации по лечению НАО предполагают проведение следующих мероприятий:

- ✓ первичная профилактика АО;
- ✓ долговременная вторичная профилактика АО;
- ✓ краткосрочная вторичная профилактика АО;
- ✓ лечение острого приступа / неотложное лечение АО.

Первичная профилактика

Предполагает выявление триггерных факторов приступов:

- инфекции (например, *Helicobacter pylori*);
- эстрогены: контрацептивы и заместительная гормональная терапия;

- лекарственные препараты: ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов АТ-1;
- физический и эмоциональный стресс (жара/холод, чрезмерная физическая нагрузка).

Решение о начале лечения должно приниматься в результате сотрудничества пациента и врача.

Длительная профилактика приступов НАО

Показаниями для назначения профилактической терапии являются:

- более 1 тяжелого приступа НАО в месяц или
- более 1 абдоминального приступа в год или
- отеки в области лица и шеи или
- частые периферические отеки или
- отеки в области гениталий.

В качестве длительной базисной терапии НАО используют препараты из группы аттенуированных андрогенов, ингибиторов фибринолиза (табл. 3).

У всех пациентов назначенные дозы базисного препарата должны медленно стремиться к наиболее низкому, достаточному для контро-

ля заболевания. Основным ориентиром при подборе дозы является клиника заболевания – отсутствие рецидивов. Лабораторные тесты неинформативны и не являются ориентиром для дозирования.

Экстренная профилактика приступов НАО

Оперативные вмешательства, малоинвазивные диагностические процедуры, стоматологические манипуляции могут послужить причиной приступа АО. Вследствие этого больные с НАО нуждаются в специальной подготовке перед оперативными вмешательствами (экстракции зубов, эндоскопические исследования, полостные операции и др.).

В России с целью профилактики рекомендуется назначать даназол из расчета 10 мг/кг/сут (максимальная суточная доза – 600 мг) за 5 дней до и 2 дня после вмешательства, или блокаторы фибринолиза за 48 ч до и 48 ч после вмешательства (аминокапроновая кислота 8–12 г/сут в 3–4 приема перорально или транексамовая кислота 1–3 г/сут в 2–3 приема). При срочных операциях за 1 час до опера-



ции или непосредственно перед оперативным вмешательством назначаются инфузии 300–400 мл свежезамороженной плазмы или 200–300 мл 5% раствора эpsilon-аминокапроновой кислоты (транексамовой кислоты) 25 мг/кг/сут в/в капельно.

Лечение острого приступа НАО

При остром приступе НАО необходимо прежде всего увеличить дозу базисной терапии даназолом или эpsilon-аминокапроновой кислоты. В Российской Федерации при лечении приступа НАО применяют свежезамороженную плазму, которая содержит С1-ингибитор, из расчета 10–15 мл/кг/сут. В сравнении с андрогенами свежезамороженная плазма более дорогая и связана с риском инфицирования (гепатит В и С, ВИЧ-инфекции), но в целом считается более эффективной в предотвращении или минимизации атак. Для купирования приступа АО также возможно применение 5% раствора эpsilon-аминокапроновой кислоты, оказывающей антифибринолитическое действие, по 100–200 мл одномоментно внутривенно капельно, а затем по 100 мл внутривенно капельно каждые 4 часа до купирования отека. Лучшей переносимостью обладает транексамовая кислота (25 мг/кг массы тела каждые 3–4 часа внутривенно капельно или через рот). При развитии отека гортани наряду с вышеперечисленными препаратами используются:

- фармакотерапия; госпитализация в ЛОР-отделение;
- интубация, а в тяжелых случаях – трахеотомия;
- оксигенотерапия и охлаждение льдом (применение оксигенотерапии 2–6 л/час с целью достижения более 95%-го насыщения кислородом периферической крови);
- в случае распространенного отека шеи обнаружение трахеи может быть затруднено; может потребоваться неотложная кониотомия.

Прямой осмотр дыхательных путей не рекомендован и неже-

Таблица 4. Новые лекарственные препараты для лечения наследственных отеков (по данным клинических исследований)

Препараты	Показания	Дозы	Механизм действия	Побочные эффекты
Концентрат С1-ингибитора (Cinryze, Berinert)	Острые атаки, краткосрочная и длительная профилактика	1000 U внутривенно	Подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания XIIa и XIa, CIs, CII, MASP1, MASP2 и плазмин	<i>Редко:</i> анафилаксия, теоретический риск передачи инфекционных заболеваний
Рекомбинантный С1-ингибитор (Ruconest/Rhucin)	Острые атаки, краткосрочная профилактика	50–100 U внутривенно	Подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания XIIa и XIa, CIs, CII, MASP1, MASP2 и плазмин	
Ингибитор калликреина (Ecallantide)	Острые атаки	30 мг подкожно	Подавляет плазменный калликреин	<i>Частые:</i> удлинение протромбинового времени. <i>Редкие:</i> анафилаксия
Икатибант – антагонист рецептора B2 (Firazyr)	Острые атаки	30 мг подкожно	Специфический антагонист рецепторов (B2) брадикинина	<i>Частые:</i> дискомфорт в месте введения

лтелен, если нет возможности немедленного развертывания реанимационных процедур, так как проведение данной процедуры может повлечь за собой резкое ухудшение состояния. При выраженном болевом синдроме у пациентов с абдоминальными отеками необходимо проводить адекватное обезбоживание под постоянным наблюдением хирурга, так как длительно существующий отек стенки кишечника может вызвать некроз и потребовать оперативного лечения. Пациенты с сопутствующей гипотензией должны быть госпитализированы и пролечены с агрессивной регидратацией, с целью восстановления сосудистого объема.

В настоящее время для лечения НАО рекомендованы и применяются на практике в различных странах препараты, представленные в таблице 4 [10].

В России зарегистрирован специфический антагонист рецепторов (B2) брадикинина Фиразир (икатибант), применяющийся для лечения острых приступов НАО. Фиразир – синтетический декапептид с аналогичной БК струк-

турой и одинаковой аффинностью к B2-рецепторам, специфичен к B2-рецепторам и обладает достаточным биологическим периодом полувыведения. Вводится подкожно в острую фазу отека по 3 мл (шприц в комплекте с иглой инъекционной).

Противопоказаниями для применения препарата являются:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам);
- одновременный прием ингибиторов АПФ;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Икатибант рекомендуется применять с осторожностью при сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку, учитывая свойства антагониста рецепторов БК 2-го типа, нельзя исключить возможность ухудшения функции миокарда и снижения коронарного кровотока. Препарат также может снижать положительный нейротропный эффект БК поздней фазы, хотя отмечен факт положительного влияния блокады



рецепторов В2 в острый период нарушения мозгового кровообращения. Следовательно, назначать икатибант пациентам в первые недели инсульта следует только при развитии жизнеугрожающих отеков, под строгим наблюдением врача [8, 9].

Препарат рекомендован для самостоятельного введения пациентами.

На сегодняшний момент проведены основополагающие международные клинические исследования эффективности и безопасности Фиразира. В частности, исследования FAST-1 и -2 были проспективными двойными слепыми рандомизированными многоцентровыми исследованиями III фазы, разработанными для сравнения эффективности и безопасности подкожно применявшегося икатибанта с плацебо (исследование FAST-1) или с применявшейся внутрь транексамовой кислотой (исследование FAST-2) у взрослых пациентов с дефицитом С1-ингибитора. В исследования включались только пациенты с умеренными или очень выраженными приступами НАО 1-го и 2-го типа. Всего

в 67 исследовательских центрах по всему миру было рандомизировано 130 пациентов. Основной целью была оценка эффективности икатибанта у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типа, проявляющимся кожными и/или абдоминальными приступами. В данных исследованиях было установлено, что антагонист рецептора В2 брадикинина Фиразир (икатибант) эффективен в лечении всех изучавшихся типов острых приступов. При большинстве (~90%) приступов требовалась только одна инъекция Фиразира для полного разрешения клиники заболевания. По оценке пациентов, Фиразир приводил к первому улучшению симптомов в исследовании FAST-1 через 48 минут (плацебо – через 16,9 часа), а в исследовании FAST-2 – через 48 минут (транексамовая кислота – через 7,9 часа). На фоне лечения Фиразиром открытым методом ларингеальных приступов медиана времени, проходившего до первого уменьшения симптомов, составляла в исследовании FAST-1 0,3–1,2 часа, а в исследовании FAST-2 – 0,3–4,0 часа. За время проведения исследования не отмечалось развития серьезных нежелательных явлений, препарат хорошо переносился. Наиболее частыми побочными реакциями в клинических исследованиях у больных были местные признаки воспаления – покраснение, отек, ощущение боли, жара, жжения, зуд кожи. В целом реакции были слабо выраженными, кратковременными, не требовали дополнительной терапии. Фиразир безусловно является достойным альтернативным вариантом лечения острых приступов НАО, так как характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью [8].

Лечение приобретенных ангиоотечек

Основой терапии ПАО является лечение основного заболевания. При приобретенном дефици-

те С1-ингибитора эстеразы его концентрат и андрогены менее эффективны. У таких больных больший эффект отмечается при использовании препаратов, обладающих антифибринолитической активностью. При аутоиммунном ПАО для снижения продукции аутоантител возможно применение плазмафереза, циклоспорина и другой иммуносупрессивной терапии. Лечение приступа приобретенных АО проводится по тем же принципам, что и при наследственных АО [5].

Вместо заключения

В ноябре 2004 г. во Франции была зарегистрирована Международная организация пациентов с недостаточностью ингибитора С1 (International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies, HAEI). Организация оказывает помощь специалистам в области НАО, а также национальным организациям и группам пациентов с НАО по всему миру. Целью международной организации пациентов НАО является облегчение доступа к эффективной диагностике и лечению наследственного ангионевротического отека. 16 мая 2012 г. HAEI объявила Днем НАО, посвятив этому событию вебсайт (www.haeday.org), на котором можно отправить улыбку-картинку всем пациентам и врачам, связанным с НАО, да и вообще всему миру. Все улыбки отображаются на интерактивной карте, и можно видеть, из какой страны и города прислана улыбка. Хочется отметить, что и в Российской Федерации на сегодняшний момент также создана организация пациентов с недостаточностью ингибитора С1. Для повышения качества оказания медицинской помощи данной группе пациентов, в том числе на этапах своевременной диагностики заболевания, необходимо проведение образовательных программ для врачей разных специальностей, в том числе терапевтов, педиатров, хирургов, отоларингологов, реаниматологов. 📌

Литература
→ С. 76

NB

Икатибант (препарат Фиразир) – специфический антагонист рецепторов (В2) брадикинина

- ✓ Применяется для лечения острых приступов наследственного ангиоотека.
- ✓ Синтетический декапептид с аналогичной брадикинину структурой и одинаковой аффинностью к В2-рецепторам, специфичен к В2-рецепторам и обладает достаточным биологическим периодом полувыведения.
- ✓ Вводится подкожно в острую фазу отека по 3 мл (шприц в комплекте с иглой инъекционной).
- ✓ Рекомендован для самостоятельного введения пациентами.

19–21 ноября 2012

Москва, ГК «Рэдиссон Славянская»

III

Всероссийский форум
руководителей учреждений
системы здравоохранения



www.forum-zdrav.ru



Этой осенью, с 19 по 21 ноября, в Москве состоится III Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения. Участниками Форума станут более 450 главных врачей и директоров государственных и частных медицинских учреждений, руководители и специалисты региональных и муниципальных органов управления здравоохранением, а также представители органов федеральной власти, общественных и профессиональных объединений, экспертного сообщества, СМИ.

В течение трёх дней участники Форума совместно с ведущими экспертами страны будут рассматривать наиболее важные вопросы модернизации российской системы здравоохранения, касающиеся в том числе законодательства, региональных программ модернизации, реформы бюджетных учреждений, системы медицинского страхования.

В рамках Форума пройдёт Международная специализированная выставка «Индустрия здравоохранения – 2012», на которой ведущие российские и зарубежные компа-

нии представят инновационные продукты, технологии и услуги для медицинских учреждений.

Впервые Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения состоялся осенью 2010 года. Он стал одним из первых в стране масштабных мероприятий, которое объединило делегатов из 60 регионов России. Объединение на одной площадке специалистов со всей страны является уникальной особенностью Форума, которая даёт неограниченные возможности для делового общения.



Организатор Форума: Тел.: (495) 287-88-77; e-mail: orgcom@od-group.ru; www.od-group.ru



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

Д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА, к.м.н. Е.П. ТЕРЕХОВА

В последние годы в клинической практике врачей различных специальностей все чаще встречаются заболевания и синдромы, сопровождающиеся высокой эозинофилией периферической крови. При этом особое внимание привлекают так называемые большие эозинофилии крови, при которых количество эозинофилов превышает 1500 в 1 мкл [1, 2, 3]. Длительная эозинофилия может приводить к патологическому состоянию, приобретающему черты отдельной нозологии. Авторы описывают этиологию, патогенез, клинику, диагностику и принципы лечения идиопатического гиперэозинофильного синдрома (ИГЭС) и реактивной эозинофилии. С практической точки зрения особые трудности представляют диагностика и лечение ИГЭС – тяжелого заболевания, требующего длительной терапии.

При эозинофилиях отмечается укорочение клеточных циклов на ранних этапах созревания эозинофилов, увеличивается митотический индекс, время генерации эозинофильных лейкоцитов сокращается в 3 раза, а время появления в кровотоке – в 2 раза. Кроме того, эозинофилы способны возвращаться в кровяное русло из тканей и длительно рециркулировать ($T_{1/2}$ – 44 ч) [4].

Функции эозинофилов

Эозинофил как отдельный клеточный элемент впервые описал Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) в 1879 г. Именно он применил кислый кра-

ситель эозин, названный в честь греческой богини утренней зари, для гистологической окраски крови и тканей. П. Эрлих показал, что эозинофилы составляют от 1 до 3% лейкоцитов периферической крови у здоровых индивидуумов. В течение последующих 40 лет накопилось много информации об эозинофилах: повышение числа клеток было связано с бронхиальной астмой и гельминтной инвазией. Кроме того, было установлено, что число эозинофилов в тканях животных значительно повышалось после анафилактической реакции. Это позволило предположить, что эозинофилы обеспечивают гиперчувстви-

тельность при анафилаксии. Эта гипотеза оставалась основным объяснением функции эозинофилов с начала XX века вплоть до 1980-х гг.

Согласно современным представлениям, эозинофилы – это неделяющиеся гранулоциты, которые, как и другие полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ), непрерывно образуются в костном мозге из единой стволовой клетки. Эозинофилопоэз и дифференцировку эозинофилов из клеток-предшественников регулируют Т-лимфоциты путем секреции колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ), интерлейкина-3 (ИЛ-3) и интерлейкина-5 (ИЛ-5). Кроме того, ИЛ-5 и ГМ-КСФ активируют эозинофилы, индуцируя переход клеток из нормальной плотности в низкую (меньше 1,085).

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10–12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3–4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 6–12 часов). Затем, подобно нейтрофилам, они покидают кровяное русло и уходят в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и кожу, где остаются в течение 10–14 дней. На каж-



дый эозинофил периферической крови приходится примерно 200–300 эозинофилов в костном мозге и 100–200 в других тканях.

По данным светооптического исследования, диаметр эозинофилов составляет 12–17 мкм; они обычно несколько крупнее, чем нейтрофилы. В отличие от зрелых полиморфноядерных лейкоцитов, ядра которых имеют около четырех долек, ядра эозинофилов, как правило, состоят из двух долек, связанных между собой нитью. Основным своеобразием их цитоплазмы является наличие двух типов специфических гранул (больших и малых), которые имеют красный или оранжевый цвет. Даже в плохо окрашенных мазках эозинофилы можно отличить от гранул нейтрофилов, так как они более многочисленны и отчетливо крупнее. Большие гранулы содержат уникальные для эозинофилов основные протеины: большой основной протеин (БОП), эозинофильный катионный протеин (ЭКП), эозинофильную пероксидазу (ЭПО), эозинофильный нейротоксин (ЭН), ранее называвшийся эозинофильным протеином X, и гомолог БОП. Малые гранулы содержат ферменты арилсульфатазу В и кислотную фосфатазу, также обнаруживаемые в азурофильных гранулах нейтрофилов. Лизофосфолипаза В (кристаллы Шарко – Лейдена) – фермент мембран эозинофилов – не играет важной роли в патогенезе болезней и не имеет диагностической ценности.

Функции эозинофилов точно неизвестны. Эозинофилы обладают многими функциями других циркулирующих фагоцитов, таких как ПМЯЛ и моноциты. Хотя эозинофилы способны к фагоцитозу, они уничтожают находящиеся внутри них бактерии менее эффективно, чем нейтрофилы. Прямых доказательств того, что эозинофилы убивают паразитов *in vivo*, нет, но они токсичны для гельминтов *in vitro*, и гельминтозы часто сопровождаются эозинофилией. Эозинофилы могут модулировать реакции гипер-

чувствительности немедленного типа, инактивируя медиаторы, высвобождаемые тучными клетками (гистамин, лейкотриены, лизофосфолипиды и гепарин). БОП и ЭКП токсичны для некоторых паразитов и клеток млекопитающих. ЭН способен серьезно повреждать миелиновые нервные волокна. БОП и ЭКП связывают гепарин и нейтрализуют его противосвертывающую активность. ЭПО в присутствии перекиси водорода и галогенов генерирует окислительные радикалы. Длительная эозинофилия иногда приводит к повреждению тканей, механизмы которого пока не ясны. Степень повреждения связана с эозинофильной инфильтрацией тканей, продолжительностью эозинофилии и степенью активации эозинофилов. Наибольшее повреждающее действие эозинофилов обнаружено при состояниях, подобных синдрому Черджа – Стросс и идиопатическому гиперэозинофильному синдрому. Эозинофилы в нормальном мазке крови составляют от 1 до 5% лейкоцитов. В абсолютных числах за норму принято 50–250 эозинофилов в 1 мкл ($50\text{--}250 \times 10^6/\text{л}$) периферической крови. Критическим уровнем, который указывает на патологический процесс, связанный с увеличением числа эозинофилов, является уровень клеток, превышающий 450 в 1 мкл.

Выделяют 3 степени эозинофилии: легкую – 400–1500 клеток в 1 мкл, умеренную – 1500–5000 клеток в 1 мкл, тяжелую – больше чем 5000 клеток в 1 мкл. Многие гематологи считают эозинофилию умеренной при наличии 10–15% эозинофилов в периферической крови; выраженной, если их количество превышает 15%; а состояния, при которых количество эозинофилов больше 15–20%, предложено называть «большими эозинофилиями крови». Они обычно сочетаются с увеличением общего количества лейкоцитов.

Абсолютное число эозинофилов в периферической крови у здоровых людей варьирует в пределах $0\text{--}0,45 \times 10^9/\text{л}$. Количество эозино-

филов обратно пропорционально возрасту человека (у новорожденных детей их больше всего). Суточные колебания числа эозинофилов находятся в обратной зависимости от уровня кортизола в плазме, причем максимум приходится на ночные часы, а минимум – на утренние.

В различных клинических ситуациях активация эозинофилов может происходить по разным, пока еще недостаточно изученным механизмам, и результаты этой активации могут носить как защитный (в большей или меньшей степени) характер, например, при гельминтозах, аллергических болезнях, так и явно патологический (при гранулематозных процессах). Изначально, в ситуациях с нормальной реактивностью, основная функция эозинофилов заключается в ограничении аллергических процессов: эозинофилы препятствуют их генерализации путем утилизации медиаторов аллергического воспаления и локализации воспалительного ответа. Однако при патологии эта мера защиты выходит за рамки биологической целесообразности и начинает приобретать черты того или иного заболевания [5].

Этиология и патогенез эозинофилии

С точки зрения этиологии эозинофилии разделяют на две большие группы: идиопатический гиперэозинофильный синдром и реактивную эозинофилию (рис. 1). Реактивная эозинофилия может иметь клональные (злокачественные) и неклональные (вторичные) характеристики [6].

Причинами неклональной (реактивной) эозинофилии (10–40% от общего количества лейкоцитов) наиболее часто являются [6]:

- аллергические заболевания: бронхиальная астма, сенная лихорадка, экзема, крапивница, ангиоотек, лекарственная аллергия, укусы насекомых, сывороточная болезнь и др.;
- иммунопатологические нарушения: синдром Оменна (разновидность тяжелого комбини-



НХЗЛ – неходжкинская злокачественная лимфома, ОЛЛ – острая лимфобластная лейкемия, МДС – миелодиспластический синдром, ОМЛ – острая миелоидная лейкемия.

Рис. 1. Этиологическая классификация эозинофилии

- рованного иммунодефицита), первичные иммунодефициты;
- кожные болезни: чесотка, токсикодермия, герпетиформный дерматит, ангионевротический отек, пемфигус;
- паразитарные заболевания: аскаридоз, трихинеллез, эхинококкоз, висцеральная форма *larva migrans*, стронгилоидоз, филяриоз, малярия, токсоплазмоз, пневмоцистоз;
- гематологические заболевания: лимфогранулематоз, состояние после脾эктомии, анемия Фанкони, тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR-синдром), синдром Костманна (агранулоцитоз новорожденных – аутосомно-рецессивное заболевание), инфекционный мононуклеоз;
- семейный гемофагоцитарный синдром;
- семейная эозинофилия;
- ионизирующая радиация и облучение;

- легочная эозинофилия: идиопатическая острая эозинофильная пневмония, идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония, эозинофилия с системными проявлениями и бронхиальной астмой (синдром Черджа – Стросс), тропическая эозинофилия, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гранулематоз Вегенера;
- гастроинтестинальные нарушения: эозинофильный гастроэнтерит, язвенный колит, энтеропатия с потерей протеинов, болезнь Крона;
- смешанная группа патологических состояний: узелковый полиартериит, метастатическая болезнь, цирроз печени, перитонеальный диализ, хроническая почечная болезнь, синдром Гудпасчера, саркоидоз, тимома.

Известные на сегодняшний день механизмы формирования эозинофилий периферической крови – антителозависимый хемотаксис,

развивающийся при паразитозах (IgE- или IgG-антитела); иммунный, опосредованный через IgE (характерен для аллергии); ответ на эозинофильный хемотаксический фактор, выделяемый некоторыми опухолями; собственно опухолевая эозинофилия (лейкоз) – не позволяют создать целостного представления о патогенезе данного феномена при патологических процессах разного генеза [3, 4, 7]. Исследованиями последних лет было показано, что эозинофил является одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления. Эозинофильные гранулы служат источником большого количества цитотоксических продуктов, повышенное содержание которых обуславливает формирование высокого микробцидного потенциала, реализуемого как в отношении инородных субстанций, так и окружающих тканей [1, 8–11]. Однако в современной литературе эози-



нофильный гранулоцит принято рассматривать не только в качестве активного участника развития аллергических заболеваний и противогельминтного иммунитета, но и как важный фактор поддержания тканевого и иммунологического гомеостаза. Эозинофилы обладают способностью секретировать широкий спектр биологически активных веществ, экспрессировать на своей поверхности разнообразные рецепторные структуры и адгезивные молекулы. Лейкоциты эозинофильного ряда за счет секреции иммунорегуляторных молекул (интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферона-гамма (ИФН-гамма)) участвуют в регуляции функций иммунокомпетентных клеток. Вместе с тем эозинофилы принимают участие в процессах фагоцитоза, клеточной репарации, презентации антигена, воспаления, реализации врожденного и приобретенного иммунитета, свертывания крови и др. [4, 9, 10, 12].

Основным источником цитокинов в организме являются Т-лимфоциты-хелперы (Th). Активация Th-1-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, ИЛ-3, ИФН-гамма и фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), приводит к запуску клеточного иммунного ответа. Формирование же иммунного ответа по гуморальному типу происходит при доминирующем влиянии Th-2-цитокинов – интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-6, интерлейкина-9 (ИЛ-9) и др. [13–19]. Согласно современным представлениям, именно нарушение баланса продукции цитокинов Th-1/Th-2 может иметь важное патогенетическое значение в развитии многих заболеваний [20–24].

Особое влияние на процессы пролиферации, дифференцировки и активации лейкоцитов эозинофильного ряда оказывают медиаторы, вырабатываемые преимущественно Th-2-лимфоцитами [9, 25, 26]. Так, ключевым медиатором, модулирующим функциональную активность

эозинофилов, является ИЛ-5 (эозинофилопоэтин), который относится к группе провоспалительных Th-2-цитокинов. ИЛ-5, первоначально названный фактором роста В-клеток, избирательно стимулирует образование эозинофилов из их коммитированного предшественника колониеобразующей единицы эритроидного ряда (КОЕ-Э). ИЛ-5 наряду с ИЛ-3 и ГМ-КСФ активирует их дегрануляцию и высвобождение цитотоксичных протеинов, регулирует экспрессию интегринальных молекул (CD^{11b}, CD¹⁸), приводящих к увеличению циркулирующих эозинофилов, и посредством ингибирования апоптотической гибели лейкоцитов эозинофильного ряда пролонгирует время их пребывания в кровотоке [9, 25, 27–29]. Антагонистом ИЛ-5 в регуляции процессов программированной гибели эозинофилов является интерлейкин-12 (ИЛ-12) [27, 30].

Хемокины и эотаксины, выделяемые эндотелием, эпителием, моноцитами и Т-лимфоцитами, соединяются с хемокиновым рецептором-3 эозинофилов, что приводит к миграции последних в ткани. После активации эозинофилы экспрессируют высокоаффинный Fc-рецептор к IgE, IgG и компонентам комплемента, взаимодействие которых способствует высвобождению из эозинофильных гранул токсических продуктов и провоспалительных цитокинов: пероксидазы, коллагеназы, катионного протеина, нейротоксина, лейкотриенов, компонента комплемента C4 и т.д. В дальнейшем эозинофилы подвергаются апоптозу или некрозу и фагоцитируются макрофагами. Поглощение апоптотизированных эозинофилов предотвращает выделение содержащихся в них тканетоксичных веществ. Это также приводит к высвобождению из макрофагов противовоспалительных цитокинов (трансформированный ростковый фактор-бета, ИЛ-10, простагландин E₂). Когда же эозинофилы подвергаются некрозу, высвобождается их тканеток-

сичное содержимое (катионный белок, ферменты, липиды, нейротоксины). Фагоцитоз некротизированных эозинофилов макрофагами приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (тромбоксан В₂ и ГМ-КСФ). По этой причине при лечении эозинофилии применяют препараты, индуцирующие именно апоптоз эозинофилов (глюкокортикостероиды, циклоспорин) [6].

Несмотря на то что эозинофилы в основном демонстрируют две главные функции – модуляцию реакций гиперчувствительности немедленного типа и деструкцию паразитов (в первую очередь гельминтов), персистенция эозинофилии в периферической крови может приводить к эндотелиальному и эндокардиальному повреждению вследствие внутрисосудистой дегрануляции этих клеток. Цитолитические ферменты, содержащиеся в гранулах эозинофилов, повреждая эндотелиальные клетки всего организма, могут обуславливать развитие тромбозов или эндокардиального фиброза [31].

Наиболее часто больные с эозинофилией выявляются в практике пульмонологов и аллергологов [3, 7, 10]. Однако эозинофилия не является редкостью и при заболеваниях сердца и сосудов (системные васкулиты) [22, 32]. Весьма часто вышеназванный синдром встречается у больных с паразитарными (описторхоз, трихинеллез, шистосомоз, филяриоз и др.), грибковыми (аспергиллез) и вирусными (гепатиты А, В и С, инфекционный мононуклеоз) заболеваниями [2, 3, 23, 24, 33–35]. Кроме того, гематологи и онкологи весьма часто сталкиваются с проблемой трактовки причин возникновения синдрома эозинофилии у больных с неопластическими процессами системы крови, происходящими из клеток-предшественников как лимфо-, так и миелопоэза (острый миелолейкоз, лимфогранулематоз, острый лимфобластный лейкоз, эозинофильная лейкопения) [2, 3, 7, 36–38]. Прием лекарственных препаратов также может привести к развитию эозинофилии [1, 7,



8, 10, 39–41]. Описаны генетически детерминированные формы эозинофилии и идиопатический вариант ее возникновения [1, 22, 37].

Клиническая картина ИГЭС

Идиопатический гиперэозинофильный синдром характеризуется длительным повышением числа эозинофилов периферической крови и инфильтрацией эозинофилами многих органов и тканей, что и обуславливает клиническую картину мультиорганный повреждения. ИГЭС – редкое заболевание неизвестной этиологии, впервые описанное в 1968 г. Термин «идиопатический гиперэозинофильный синдром» предложен Чесидом и соавт. в 1975 г. Эмпирически ИГЭС включает:

- продолжающуюся эозинофилию $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 6 месяцев или смерть до 6 месяцев, связанную с признаками и симптомами гиперэозинофильных заболеваний;

- отсутствие свидетельств паразитарных, аллергических или других известных причин эозинофилии, несмотря на комплексное обследование;
- предположительные признаки и симптомы органного вовлечения, включая гепатоспленомегалию, органические сердечные шумы, сердечную недостаточность, диффузные аномалии центральной нервной системы, фиброз легких, лихорадку, потерю массы тела или анемию, а также гистологически доказанную эозинофильную инфильтрацию пораженного органа или ткани или наличие объективного доказательства клинической патологии, ассоциированной с эозинофилией, если нет другой выявленной ее причины [42].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром представляет собой диагноз исключения и ставится в том случае, если причину ИГЭС выяснить невозможно.

Недавние исследования продемонстрировали, что так называемый ИГЭС представляет собой значительную группу гетерогенных нарушений, которые могут являться результатом пролиферации лимфоцитов или самих эозинофилов.

ИГЭС встречается у мужчин чаще, чем у женщин (9:1), начинается между 20 и 50 годами. У детей этот синдром также не редкость. Мальчики болеют чаще девочек, их соотношение составляет 4:1. У детей ИГЭС может ассоциироваться с трисомией 8-й или 21-й хромосомы [6].

Клиническая картина синдрома проявляется такими неспецифическими симптомами, как общее недомогание, анорексия, потеря массы тела, периодические боли в животе, ночная потливость, кашель (как правило, непродуктивный), мышечные боли, ангионевротический отек, крапивница, повышение температуры тела. Частота поражения органов различна, гематологический синдром встречается у 100% больных, поражение сердца – у 58%, кожные проявления – у 56%, поражение нервной системы – у 54%, легочный синдром – у 49%, поражение печени – у 30%, гастроинтестинальные симптомы – у 23% [43].

Ключевую роль в постановке диагноза играет подсчет числа лейкоцитов и определение формулы крови. Так, число лейкоцитов у отдельных больных повышается до 90 000 и более, наблюдается выраженная эозинофилия, составляющая более 50% от общего количества лейкоцитов, что всегда побуждает исключать лейкоз. Высокое содержание клеток белой крови приходится на зрелые формы эозинофилов, однако у части больных появляются и клетки-предшественники эозинофилов. Исследование костного мозга демонстрирует его обогащение как зрелыми формами эозинофилов, так и их предшественниками. Хромосомных и цитогенетических изменений при ИГЭС не описано. Прогностически неблагоприятным признаком считается пора-

NB

ИГЭС: информация для пациента

- ✓ Идиопатический гиперэозинофильный синдром – тяжелое заболевание, требующее активной, длительной и настойчивой терапии, нередко с использованием глюкокортикостероидов и цитостатиков.
- ✓ При отсутствии лечения прогноз неблагоприятный.
- ✓ Лечение значительно улучшает прогноз, однако сопряжено с риском развития побочных реакций.
- ✓ Для обеспечения контроля эффективности и безопасности лечения необходим тщательный и регулярный клинико-лабораторный мониторинг.
- ✓ При изменении самочувствия вследствие ухудшения имевшихся ранее симптомов или при возникновении новых признаков болезни необходимо срочно обратиться к врачу.
- ✓ Некоторые проявления болезни (в первую очередь поражения сердца и неврологические симптомы) могут представлять непосредственную угрозу для жизни больного. Возможны внезапные ситуации, требующие неотложной госпитализации, при этом стационар должен быть многопрофильным, а его сотрудники – обладать опытом лечения этого заболевания и его осложнений.
- ✓ Самолечение недопустимо. Подбор оптимального метода лечения осуществляется специалистом, при необходимости происходит существенное изменение стандартных схем, зависящее от индивидуальных особенностей каждого пациента.



жение сердца, так как это может стать причиной инвалидности, а при особенно тяжелых формах патологического процесса – непосредственной причиной смерти пациента. В клинической картине можно выделить три фазы поражения миокарда. Начальная стадия описывается как стадия острого некроза; интермиттирующая стадия, следующая за некротической, характеризуется образованием внутрисердечных тромбов, которые формируются на месте развившегося ранее некроза; наконец, третья стадия – фибротическая.

Острая стадия некроза миокарда возникает в первые полтора месяца от развития гиперэозинофильного синдрома. Повреждение эндомиокарда происходит вследствие его инфильтрации лимфоцитами и эозинофилами; из гранул последних выделяется значительное число веществ, приводящих к некрозу кардиомиоцитов и формированию асептических микроабсцессов миокарда. На этой стадии заболевания клинические проявления минимальны, поэтому только произошедшая тромбоэмболия и активный поиск ее источника могут выявить признаки повреждения миокарда, наступившего вследствие эозинофильной инфильтрации эндомиокарда и развившегося некротического процесса. Начальные проявления эозинофильной инфильтрации могут подтверждаться биопсией эндомиокарда, тогда как эхокардиография и другие методы диагностики поврежденного миокарда малоспецифичны и малочувствительны. На второй стадии происходит формирование тромбов на поврежденном эндокарде. Третья стадия обусловлена воздействием белков эозинофилов на эндокард и характеризуется прогрессирующим фиброзом с вовлечением клапанов, укорочением хорд, формированием митрального и трикуспидального недостаточности, развитием рестриктивной кардиомиопатии. Клиническими проявлениями этой стадии могут быть одышка,

боль в области сердца, лево- и правожелудочковая недостаточность, шумы регургитации [43]. При проведении эхокардиографии обнаруживаются утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов, утолщение эндокарда, внутрисердечные тромбы, наблюдается нарушение диастолической функции желудочков [44]. Описана атриовентрикулярная блокада высокой степени, проявляющаяся синкопальными состояниями у больной с локальным истончением межжелудочковой перегородки, выявленным при проведении эхокардиографии [45].

Неврологические симптомы у больных с ИГЭС могут возникнуть вследствие тромбоэмболии сосудов головного мозга, а также проявиться клиническими симптомами энцефалопатии или периферической невропатии. Церебральная тромбоэмболия возникает вследствие заноса тромба из полости сердца и проявляется в виде инсульта или же переходящих ишемических эпизодов. Терапия антикоагулянтами, как правило, не приносит желаемого эффекта, так как эмболии могут рецидивировать, несмотря на проводимую терапию. Энцефалопатия проявляется изменениями в сфере сознания, снижением памяти, возможно развитие атаксии. У некоторой части больных появляются признаки поражения моторных нейронов, о чем свидетельствует возрастающий мышечный тонус, положительный рефлекс Бабинского. Периферическая невропатия возникает почти у каждого второго больного с ИГЭС в результате токсического влияния эозинофильных белков, освобождающихся при дегрануляции эозинофилов, и проявляется в виде изменения чувствительности и атрофии мышц. Тяжесть поражения периферической нервной системы варьирует от незначительных невропатий до параличей с восстановлением функций на фоне лечения преднизолоном [46]. Патологические изменения со стороны кожных покровов являются достаточно частой кли-

нической проблемой у больных с ИГЭС. Больные обращаются по поводу ангионевротических отеков, уртикарных и эритематозных высыпаний, образования зудящих папул и узелков. В основе возникновения кожных симптомов лежит периваскулярная инфильтрация эозинофилами, в меньшей степени нейтрофилами. Биопсия выявляет периваскулярные инфильтраты, содержащие эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеары, признаки васкулита отсутствуют. Реже наблюдаются язвы слизистых носа, рта, глотки, пищевода, желудка [47]. При биопсии обнаруживаются неспецифические изменения в виде смешанных инфильтратов без эозинофилов, иногда микротромбы. Развитие кожных симптомов, таких как ангионевротический отек, уртикарные высыпания, относится к числу признаков, которые свидетельствуют о благоприятном течении болезни. Они достаточно быстро регрессируют при назначении терапии глюкокортикостероидами.

Больные с симптомами ринита при гиперэозинофильном синдроме могут иметь назальную эозинофилию, полипы при отсутствии аллергологического анамнеза, отрицательных кожных тестах, нормальном уровне IgE и отсутствии непереносимости аспирина.

Изменения, наблюдаемые со стороны органов дыхания, разнообразны по своим клиническим проявлениям. Больные часто жалуются на появление непродуктивного кашля, одышку, но бронхиальная астма не является характерным признаком для больных с ИГЭС. При рентгенологическом исследовании лишь у 25% больных выявляются инфильтраты, возникающие вследствие миграции эозинофилов в паренхиму легких. Возможно развитие легочного фиброза, особенно у больных с эндокардиальным фиброзом [43].

Эозинофильный гастрит, эозинофильный энтероколит, хронический активный гепатит, эозинофильный холангит и синдром



Лечебная программа у пациентов с ИГЭС заключается в назначении глюкокортикостероидов, винкристина, гидроксимочевины и интерферона-альфа, которые могут замедлить прогрессирование болезни.

Бадда – Киари вследствие обструкции печеночных вен являются результатом эозинофильного поражения ЖКТ [43].

Диагностика эозинофилии

Как упоминалось выше, постановка диагноза ИГЭС представляет значительную сложность, поскольку ИГЭС является диагнозом исключения и ставится в том случае, если причину ИГЭС выяснить невозможно. Поэтому, согласно этиологической классификации, необходимо исключить реактивные эозинофилии (клональные и неклональные).

Учитывая разнообразие патологий, при которых наблюдается эозинофилия, а также тяжесть осложнений, для дифференциальной диагностики реактивных эозинофилий разработан диагностический алгоритм, который включает ряд лабораторных и клинико-инструментальных исследований.

При выявлении легкой и средне-тяжелой эозинофилии используются следующие лабораторные исследования: анализ кала на наличие цист, яиц и фрагментов паразитов, определение серологических маркеров паразитарных инфекций, титра изогемагглютининов, уровней IgM и IgE; исключение диффузных заболеваний соединительной ткани: обнаружение антинуклеарных антител, антител к двухцепочечной ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Для диагностики поражений пищеварительного тракта определяют серологические маркеры вирусных гепатитов, молочный

преципитин; с целью дифференциальной диагностики с синдромом раздраженного кишечника определяют скорость оседания эритроцитов (СОЭ), проводят эндоскопию, биопсию слизистой оболочки кишки, радиологические исследования органов брюшной полости; рентгенографию органов грудной клетки; биохимическое исследование крови для определения печеночной и почечной функций.

С целью исключения возможных органных поражений в объеме обследования включают эхокардиографию, электрокардиографию, определение концентрации кардиального тропонина Т в сыворотке крови. У некоторых пациентов проводится биопсия печени; исследуются функциональные легочные тесты, бронхоальвеолярный лаваж; осуществляются неврологическое обследование, включающее осмотр, электроэнцефалографию, исследование глазного дна, нервной проводимости, радиологическое исследование головного мозга.

При персистирующей тяжелой эозинофилии используются методы определения клональности (иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование костного мозга) [48].

Дифференциальная диагностика проводится с паразитарными и грибковыми заболеваниями, острой эозинофильной лейкемией, синдромом Черджа – Стросс.

Лечение ИГЭС

Целями лечения больных ИГЭС являются увеличение продолжительности и качества жизни, достижение ремиссии, снижение риска обострений, предотвращение необратимого повреждения жизненно важных органов, уменьшение риска развития побочных эффектов лечения.

Пациента с ИГЭС госпитализируют для уточнения диагноза, оценки прогноза и подбора лечения, а также при обострении заболевания и развитии осложнений.

Лечебная программа заключается в назначении глюкокортикосте-

роидов (ГКС), винкристина, гидроксимочевины и интерферона-альфа, которые могут замедлить прогрессирование болезни [8]. Кроме того, в некоторых исследованиях продемонстрирована эффективность внутривенного введения антител к ИЛ-5 (меполизумаб (mepolizumab)), что позволяло снизить дозу системных ГКС. При сердечно-сосудистых осложнениях могут потребоваться интенсивная терапия и хирургическое вмешательство.

В некоторых случаях при проведении лечения необходима консультация смежных специалистов. Так, проведение интенсивной терапии, любое изменение лечения требует консультации гематолога, появление или усугубление кожных проявлений – дерматолога, при отсутствии эффекта лечения неврологических проявлений или развитии новых нужна консультация невролога, при отсутствии динамики легочного процесса или наличии отрицательных изменений – пульмонолога, при развитии или ухудшении поражений сердца – кардиолога, при появлении или ухудшении состояния ЛОР-органов – ЛОР-врача.

Продолжительность утраты пациентом трудоспособности при ИГЭС зависит от тяжести заболевания. В случае госпитализации она может составлять 30–90 дней. Дальнейшее ведение пациента и его амбулаторное наблюдение должны осуществлять специалисты, обладающие опытом лечения данного заболевания. Даже на фоне активного лечения возможно развитие угрожающих жизни состояний, требующих срочной госпитализации, при этом стационар должен быть многопрофильным, а его сотрудники – обладать соответствующим опытом.

Прогноз при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме относительно благоприятный. Проводимое лечение позволяет значительно снизить смертность пациентов. Современные клинические наблюдения демонстрируют 10-летнюю выживаемость более 70% больных. 🌟

Конференции с международным участием ОТ ОБРАЗОВАНИЯ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Москва, ВЦ «ИнфоПространство», 1-й Зачатьевский пер., 4

При поддержке

amee



ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ и I Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине

27-28 сентября 2012 г.



ОРГАНИЗАТОРЫ

- Национальная медицинская палата (НМП)
- Ассоциация медицинских обществ по качеству (АСМОК)
- Российское общество симуляционного обучения в медицине (РОСОМЕД)

Впервые в России - конференция, посвященная медицинскому образованию международного масштаба.

Спикеры - лучшие эксперты мирового уровня.

В программе 12 мастер-классов по методикам преподавания с использованием симуляционных и электронных технологий

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Профессиональное развитие преподавателей
- Внедрение электронных технологий в образование
- Безопасность пациентов – применение симуляционных технологий в обучении врачей
- Генерация и использование инновационных идей: общемировые тренды
- Создание и финансирование инновационных проектов
- Оценка знаний в медицинском образовании и требования к образовательным мероприятиям
- Электронные библиотечные системы — разработка и внедрение
- Симуляционные и электронные технологии в НМО
- Организация, управление и эффективная деятельность симуляционных центров
- Инновационная инфраструктура в медицинских НИИ и вузах

МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ

- World Federation for Medical Education – WFME
- Association for Medical Education in Europe – AMEE
- International Association of Medical Science Educators – IAMSE
- European Union of Medical Specialists – UEMS
- SESAM – Society in Europe for Simulation Applied to Medicine

НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ И КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

29 октября 2012 г.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



СОВЕТ РЕКТОРОВ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ВУЗОВ РОССИИ

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
- Национальная медицинская палата (НМП)
- Совет ректоров медицинских и фармацевтических вузов
- Ассоциация медицинских обществ по качеству (АСМОК)
- При поддержке UEMS и WHO

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Международный опыт НМО
- Обсуждение методологии и порядка проведения НМО в РФ, эффективность НМО
- Демонстрация лучших примеров работы российских профессиональных медицинских обществ по НМО
- Региональный опыт проведения НМО в РФ (пилотные регионы)
- Участие медицинских производителей в НМО
- Управление хроническими заболеваниями – обучение врачей первичного звена
- Обучение врачей рациональному назначению лекарственных средств
- Этические принципы взаимодействия медицинской промышленности с врачами
- Аккредитация медицинских организаций
- Стандарты и показатели качества медицинской помощи
- Симуляционные и электронные технологии в НМО

Конференцию «Медицинское образование – 2011» посетили 1400 участников из России, Украины, Армении, Молдовы, Казахстана, США, Великобритании, Финляндии, Нидерландов.

Информационная
поддержка



ФОРМУЛА ВРАЧА
новости • мнения • обучение
www.formulavрача.ru



¹ Городская
клиническая
больница № 52,
Москва

² ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Возможности терапии хронической рецидивирующей крапивницы омализумабом

М.Ю. ПЕРЕДЕЛЬСКАЯ¹, к.м.н. О.С. ДРОБИК²,
д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА²

В статье дан обзор зарубежных литературных источников, в которых представлены данные клинических исследований эффективности схем лечения омализумабом различных форм хронической крапивницы. Были получены положительные результаты применения омализумаба у пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей в качестве монотерапии, а также в сочетании с антигистаминными препаратами второго поколения. Дальнейших уточнений требует перечень показаний к применению омализумаба у таких пациентов, а также рекомендации по кратности введения препарата и продолжительности терапии.

Введение

Хронической крапивницей (ХК) называют состояние, при котором ежедневно или, по крайней мере, дважды в неделю в течение более 6 недель происходит высыпание волдырей, которые сохраняются на протяжении не более 24 часов. Распространенность ХК составляет от 0,1 до 0,5% в популяции. Продолжительность заболевания в среднем равна 3–5 годам. У 50% из тех, кто перенес заболевание, может вновь возникнуть обостре-

ние, даже после длительной ремиссии.

Ведение пациентов с диагнозом ХК представляет серьезную проблему для врачей любого профиля. С одной стороны, недостаточное информирование врачей общей практики и узких специалистов о причинах и особенностях течения данного заболевания нередко приводит к ошибкам в терапии и, как следствие, резкому снижению комплаентности пациентов. С другой стороны, ХК

снижает качество жизни больного из-за появления у него выраженного зуда, косметических проблем, а также по причине нарушения сна и социальной изоляции. Происходит выраженная невротизация больного, что усугубляет течение заболевания и повышает недоверие к врачам. При лечении крапивницы перед пациентом необходимо ставить реалистичные цели, которые необязательно должны включать полное устранение симптомов болезни, так как это не всегда достижимо. Основной задачей врача при ведении больных с ХК становится выявление фактора или факторов, провоцирующих заболевание, и их устранение. Врач должен предоставить пациенту доступную информацию о характере и длительности заболевания, возможных осложнениях в диагностике и лечении, малой вероятности атопической природы заболевания, об отсутствии жизнеугрожающих состояний при ХК и малой вероятности развития жизнеуг-



рожающих состояний при ангиотеках (АО) (кроме АО гортани). Достаточное информирование приводит к установлению контакта между врачом и пациентом и способствует повышению эффективности лечения. Продолжительность лечения ХК может составлять от 3 до 7 лет и требует длительной, чаще непрерывной терапии. Вследствие вышесказанного весь комплекс медицинской помощи должен быть направлен на достижение степени контроля заболевания, которая позволяет пациенту относительно комфортно жить и быть социально активным, несмотря на единичные уртикарные высыпания.

Единой общепринятой классификации ХК не существует. Выделяют основные группы клинических состояний, сопровождающихся появлением уртикарной сыпи и объединенных сходными патогенетическими механизмами: обычная крапивница (спонтанная), физическая крапивница, контактная крапивница, изолированный АО, уртикарный васкулит, редкие аутовоспалительные синдромы. У одного пациента могут сосуществовать два и более видов крапивницы, например обычная (спонтанная) и дермографическая крапивница. По характеру течения различают хроническую непрерывную крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую крапивницу, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней. Диагностика не вызывает затруднений при наличии первичного морфологического элемента – волдыря. Волдырь представляет собой локальный отек сосочкового слоя дермы и характеризуется:

- ограниченным отеком кожи, разнообразными формами и размерами (окруженный зоной гиперемии), возникновением на любом участке кожи;
- кожным зудом (в большинстве случаев);

- быстрым возникновением и полным разрешением в период до ≤ 24 часов (от нескольких минут до нескольких часов) без формирования вторичных элементов.

Формирование волдырей при ХК происходит вследствие нежелательной активации тучных клеток кожи, приводящей к высвобождению гистамина и других медиаторов, причем последние вызывают повышение проницаемости сосудов кожи, а также гиперемии и зуд. Ведущая роль в патофизиологическом механизме ХК принадлежит гистамину, который содержится в гранулах тучных клеток и высвобождается в результате их дегрануляции. Изменения в коже отмечаются не только в области уртикарных элементов, но и на участках, внешне интактных: повышена активность адгезивных молекул, цитокинов, увеличено количество мастоцитов, обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, состоящие из нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов [1].

Этиология и патогенез хронической крапивницы

Этиология крапивницы не до конца ясна. По различным данным, до 80% пациентов ставится диагноз «идиопатическая крапивница». На сегодняшний день данное определение редко встречается в литературе, уступив место понятию «обычная», или «спонтанная», крапивница. Обычной (спонтанной) считается крапивница, характеризующаяся классическими клиническими признаками крапивницы и развивающаяся без внешних стимулов и иных причин. По данным литературы, в 30–50% случаев хроническая спонтанная крапивница (ХСК) приобретает аутоиммунный характер течения. Существует гипотеза, что причиной активации тучных клеток при хронической аутоиммунной крапивнице (ХАК) являются функциональные аутоантитела к высокоаффинным IgE-рецепторам или к IgE-антигенам, связанным с рецептором.

В 30–50% случаев хроническая спонтанная крапивница приобретает аутоиммунный характер течения. Существует гипотеза, что причиной активации тучных клеток при хронической аутоиммунной крапивнице являются функциональные аутоантитела к высокоаффинным IgE-рецепторам или к IgE-антигенам, связанным с рецептором.

Основным свойством аутоантител при ХАК является их способность вызывать дегрануляцию базофилов периферической крови и тучных клеток кожи. Причина же формирования аутоантител до сих пор остается спорным вопросом. Многие авторы считают аутоиммунную крапивницу синдромным заболеванием, в структуру которого кроме крапивницы входят другие аутоиммунные заболевания. Известно, например, сочетание крапивницы с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия. Но по данным последних исследований, с ХК чаще всего ассоциируют аутоиммунный тиреоидит. Роль патологии щитовидной железы в патогенезе ХАК подтверждается данными о более высокой частоте встречаемости аутоиммунного тиреоидита у больных с данной нозологией. Подтверждением данной связи также служит обнаружение высоких уровней антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) у большинства больных с ХК. Однако есть единичные исследования, которые ставят под сомнение связь ХАК с аутоиммунным тиреоидитом. Пациенты с ХАК предрасположены к более тяжелому и продолжительному течению заболевания, а также плохо восприимчивы к стандартным методам терапии. Тем не менее клинические симп-



Таблица. Результаты исследований терапии омализумабом больных с разными формами крапивницы*

Исследование		Количество пациентов с разными формами крапивницы								Проведенная терапия		
Автор	Год	СК	ТК	ХК	ЗКС	ДК	ХлК	ХИК	ХАК	Эффективность	Побочные явления	Доза/срок
J.A. Boyce [5]	2006			1						+++	н/д	375 мг / 2 нед.
S.L. Spector и соавт. [6]	2007							2	1	+++	н/д	Различная
O. Güzelbey и соавт. [7]	2008	1								+++	н/д	150 мг / 4 нед.
K.V. Godse [8]	2008							1		+++	н/д	300 мг / 4 нед.
M. Metz и соавт. [9]	2008						1			+++	н/д	150 мг / 4 нед.
H.F. Otto и соавт. [10]	2009						1			+	н/д	300 мг / 4 нед.
M. Magerl и соавт. [11]	2010				1			7		++	Несколько	Различная
C. Vestergaard и соавт. [12]	2010							2		+++	Немного	Различная
K. Krause и соавт. [13]	2010					1				+++	н/д	300 мг / 2 нед.
K.N. Waibel и соавт. [14]	2010	1								+	н/д	400 мг / 2 нед.
C. Romano и соавт. [15]	2010							2		+++	н/д	400 мг / 2 нед.
U. Bullerkotte и соавт. [16]	2010		1							+++	н/д	450 мг / 2 нед.
R.A. Sabroe [17]	2010						1			-	н/д	300 мг / 2 нед.
C. Bindslev-Jensen и соавт. [18]	2010				1					+++	н/д	150 мг / 2 нед.
M. Al-Ahmad [19]	2010								3	+++	н/д	300 мг / 4 нед.
E. Iemoli и соавт. [20]	2010							1		+++	н/д	300 мг / 2 нед.
M.C. Saavedra и соавт. [21]	2011							1		++	н/д	300 мг / 2 нед.
A. Groffik и соавт. [22]	2011							9		++	Немного	Различная
M. Metz и соавт. [23]	2011	2	1	1	1	2				++	н/д	Различная
K.V. Godse [24]	2011							5		++	Немного	300 мг / 2–4 нед.
I. Sánchez-Machín и соавт. [25]	2011							1		+++	н/д	300 мг / 2 нед.
G. Duchini и соавт. [26]	2011	1								-	н/д	150 мг / 4 нед.
A.P. Kaplan [27]	2011								12	++	н/д	Различная
M. Ferrer и соавт. [28]	2011							9		++	н/д	300 мг
M. Maurer и соавт. [29]	2011							27		++	У 81,5%	Различная
								22		+	У 86,5%	Плацебо
S. Saini и соавт. [30]	2011							21		++	У 47,6%	600 мг
								25		++	У 48%	300 мг
								23		+	У 34,8%	75 мг
								21		+	У 47,6%	Плацебо

СК – солнечная крапивница, ТК – тепловая крапивница, ХК – холодовая крапивница, ЗКС – замедленная крапивница от сдавления, ДК – дермографическая крапивница, ХлК – холинергическая крапивница, ХИК – хроническая идиопатическая крапивница, ХАК – хроническая аутоиммунная крапивница, н/д – нет данных.

* Адаптировано по [4–30].



томы у больных ХК, вне зависимости от участия аутоиммунных механизмов, одинаковы. Выявление аутоиммунной крапивницы является крайне важным фактором для определения тактики ведения пациентов с ХК. Скрининговым методом выявления аутоиммунной крапивницы является постановка кожного теста с аутологичной сывороткой. Положительная проба объясняется активацией тучных клеток кожи под воздействием антител высокоаффинного IgE-рецептора (анти-Fc-эпсилон-R1-альфа) или анти-IgE-антител, находящихся в сыворотке крови больных аутоиммунной крапивницей [1, 2].

Схемы терапии омализумабом

Подбор терапии при ХСК является чрезвычайно сложной задачей. На выбор метода лечения влияет много факторов, включая лицензионный статус лекарств, их безопасность, клиническую картину и тяжесть заболевания [3]. Лечение крапивницы легкой и средней степени тяжести, как правило, ограничивается постоянным приемом неседативных антигистаминных препаратов. Основными методами лечения, индуцирующими ремиссию у больных с аутоиммунной крапивницей, являются внутривенное введение иммуноглобулина, применение циклоспорина А и глюкокортикостероидов. Однако эффективность большинства нелецензированных видов лечения не доказана ввиду отсутствия достаточного количества клинических исследований [3].

Одним из новых подходов в лечении ХСК, в том числе ее аутоиммунной формы, безусловно имеющим терапевтический потенциал, является применение моноклональных антител. В частности, был проведен ряд исследований по применению анти-IgE-терапии омализумабом для лечения ХСК. К концу 2011 г. в литературе описано 59 случаев терапии омализумабом у больных с разными формами крапивницы: 5 – солнечная крапивница (СК); 2 – тепловая

крапивница (ТК); 2 – холодовая крапивница (ХК); 2 – замедленная крапивница от сдавления (ЗКС); 3 – дермографическая крапивница (ДК); 3 – холинергическая крапивница (ХлК); 40 – хроническая идиопатическая крапивница (ХИК); 16 – хроническая аутоиммунная крапивница (ХАК). Кроме того, 139 пациентов участвовали в двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (табл.) [4–30]. В 2012 г. исследование данной проблемы было продолжено.

Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, использующиеся в терапии пациентов с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, не контролируемой при помощи ингаляционных глюкокортикостероидов. Несмотря на то что активно проводятся исследования эффективности данного препарата у пациентов с ХК, точный патогенез и механизм эффективности анти-IgE-терапии неизвестны. Существуют две гипотезы механизма действия омализумаба у больных с ХСК. Согласно первой гипотезе, плотность рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток и базофилов пропорциональна уровню сывороточного IgE. Следовательно, снижение свободного, практически неопределяемого IgE должно способствовать уменьшению количества рецепторов к нему и, как следствие, отсутствию перекрестной реакции IgG-антител к высокоаффинным рецепторам (Fc-эпсилон-R1). Клеточная активация и последующий воспалительный процесс (активация комплемента, клеточная инфильтрация) должны подавляться, а значит, уменьшаться частота и тяжесть симптомов ХСК. Вторая гипотеза строится на том, что под воздействием анти-IgE снижается количество Fc-эпсилон-R1, в результате чего дегрануляции тучных клеток не происходит. Это может быть независимым механизмом действия, не связанным с предотвращением перекрестно-

го реагирования рецепторов на поверхности клеток. Не исключено, что оба механизма могут сочетаться [29, 30].

Были проведены исследования, указывающие на эффективность терапии омализумабом у пациентов с ХК, имеющих клинические симптомы данного заболевания, несмотря на применение антигистаминных препаратов. Имеются сведения о положительных результатах применения анти-IgE-терапии у пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей, холинергической, холодовой, солнечной крапивницей. Наиболее часто рекомендуется терапия омализумабом у больных с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями. Однако в настоящий момент отсутствуют четкие рекомендации по кратности введения препарата и продолжительности терапии. По результатам исследований выявлено, что повышение уровня общего IgE не влияет на ХСК, в связи с чем дозы омализумаба у пациентов с данным заболеванием могут отличаться от используемых в терапии бронхиальной астмы. Все проведенные исследования указывают на низкую эффективность омализумаба в дозе 75 мг, положительный клинический результат продемонстрировали более высокие дозы.

Проведены исследования в группах пациентов с тяжелыми формами крапивницы, имеющих положительный тест с аутологичной сывороткой (аутосывороткой) и сопутствующую аутоиммунную патологию.

C. Vestergaard и соавт. (2010) приводят данные успешной терапии омализумабом у двух пациентов с тяжелой крапивницей в режиме дозирования 300 мг и 150 мг каждые 4 недели [12].

При использовании омализумаба в лечении больных с ХК получен хороший эффект у небольшой терапевтической группы. В исследование включено 20 пациентов с положительным тестом с аутосывороткой и тестом дегрануляции базофилов, имеющих длительное



упорное течение крапивницы не менее 6 недель. Терапия омализумабом проводилась в течение 16 недель с режимом дозирования каждые 2 или 4 недели. В результате у 7 пациентов получен хороший результат (полное отсутствие симптомов); у 4 – удовлетворительный (симптомы уменьшились, но не исчезли полностью); 1 пациент не ответил на терапию [2].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 24-недельном мультицентровом исследовании X-CUISITE, посвященном изучению эффективности и безопасности терапии омализумабом у больных с тяжелой ХК с наличием аутоиммунного тиреоидита, дозу омализумаба и режим введения препарата подбирали, исходя из веса пациента и уровня общего IgE в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению атопической бронхиальной астмы [29]. Пациенты, не соответствующие по весу или уровню IgE данным критериям, из исследования исключались. В исследовании приняли участие 49 пациентов, из них 27 получали терапию омализумабом, 22 – плацебо. Терапия (подкожное введение препарата) проводилась каждые 2 или 4 недели в течение 24 недель. В группе омализумаба был получен достоверно лучший эффект относительно группы плацебо. Установлена связь крапивницы с аутоиммунной патологией. Так, было показано, что около 1/3 пациентов с ХК имеют положительную реакцию с аутосывороткой. При этом уровень общего IgE остается нормальным или низким. У пациентов определяется высокий уровень аутоантител, в том числе IgE-антител, что было продемонстрировано на примере больных с ХК, имеющих положительную реакцию с аутосывороткой, у которых определялся уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО). Отмечено повышение уровня анти-IgG- и -IgE-антител к ТПО по отношению к общей популяции [31]. У большей части пациентов, получавших терапию данным пре-

паратом, крапивница сочеталась с аутоиммунным тиреоидитом, однако М. Diaz и соавт. [32] применяли данный препарат у пациентов с другим типом аутоиммунного заболевания (сахарный диабет 1 типа) с положительным эффектом и без побочных явлений. Из 6 пациентов, принявших участие в данном испытании, 5 продемонстрировали положительный результат терапии ХК. Дозы препарата рассчитывались исходя из опыта его применения в терапии бронхиальной астмы. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании MYSTIQUE изучалась эффективность и безопасность омализумаба у пациентов с ХК старше 12 лет, у которых сохранялись симптомы, несмотря на терапию стандартными дозами антигистаминных препаратов [29]. Пациенты получали омализумаб в дозах 75, 300 и 600 мг. Данное исследование показало эффективность терапии омализумабом в дозах 300 мг и 600 мг. Режим дозирования составил 1 инъекцию каждые 4 недели. Одновременно у пациентов сохранялась терапия антигистаминными препаратами второго поколения. В общей сложности у 28,6, 36,0 и 4,4% пациентов было зарегистрировано полное исчезновение симптомов крапивницы после приема однократной дозы 600, 300 и 75 мг омализумаба соответственно, однако ни один из пациентов не достиг полной ремиссии заболевания.

Большинство исследователей отмечают высокую эффективность омализумаба после применения первых доз. Р. Alba и соавт. [33] приводят пример положительного клинического эффекта после первой инъекции омализумаба у 3 пациентов и отказ от других методов терапии через 16 недель. В данном исследовании задействованы пациенты с различным уровнем общего иммуноглобулина Е (IgE): у двух пациентов был зарегистрирован высокий уровень общего IgE и сопутствующие атопические заболевания (аллергический ринит и бронхи-

альная астма), у одного пациента – нормальный уровень общего IgE (в анамнезе не было указаний на наличие атопических заболеваний). Однако все наблюдаемые пациенты продемонстрировали положительный ответ на терапию. Режим дозирования был произведен из расчета массы тела больного и уровня общего IgE.

Практически во всех исследованиях доказана необходимость постоянной поддерживающей терапии омализумабом, так как отмена препарата приводит к возобновлению симптомов заболевания. Однако последующее назначение данной терапии вновь оказывается эффективным, что было продемонстрировано С. Ана и соавт. [34]. Было пролечено 7 пациентов с тяжелыми формами крапивницы, которые требовали сопутствующей терапии глюкокортикостероидами, циклоспорином, антигистаминными препаратами в максимальных дозах, монтелукастом. Все пациенты в группе получали терапию омализумабом с учетом веса и уровня общего IgE и положительно ответили на лечение данным препаратом, негативных последствий зарегистрировано не было. Однако у 2 пациентов терапия была приостановлена, через 3 месяца произошел рецидив заболевания, после чего введение омализумаба продолжено с положительным эффектом и без побочных действий. Предположительно, после выведения препарата из организма происходит образование новой генерации антител и возобновление симптомов крапивницы.

Несмотря на проведенные исследования, остается открытым вопрос о четких показаниях к применению омализумаба. В большинстве случаев при применении препарата пациенты имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания (положительный тест на антитела к ТПО или положительный результат теста с аутоиммунной сывороткой). Однако не все пациенты данной категории достигают клинического улучшения на тера-



Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, использующиеся в терапии пациентов с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, не контролируемой при помощи ингаляционных глюкокортикостероидов. Несмотря на то что активно проводятся исследования эффективности данного препарата у пациентов с ХК, точный патогенез и механизм эффективности анти-IgE-терапии неизвестны.

пии омализумабом. Р. Rodríguez и соавт. [35] проводили терапию омализумабом у пациентов с ХК и положительным тестом с ауто-сывороткой в дозах, рекомендованных для терапии у больных бронхиальной астмой. Ремиссии заболевания достигли 5 пациентов, 1 продемонстрировал значительное уменьшение тяжести симптомов, 2 на терапию не ответили. Негативных реакций зарегистрировано не было. В качестве критерия отбора пациентов для терапии омализумабом А. Rodríguez-Trabado и соавт. [36] предлагают помимо теста с ауто-сывороткой проводить тест активации базофилов, а также использовать его в качестве мониторинга эффективности терапии.

Эффективность и безопасность омализумаба у 14 пациентов с ХИК была продемонстрирована S. Büyükköztürk и соавт. [37]. Ими было отмечено значительное улучшение качества жизни больных после проведенной терапии как следствие уменьшения симптомов заболевания.

На сегодняшний день зарегистрировано небольшое количество пролеченных пациентов с формами физической крапивницы, так что достоверно судить об эффективности при данном типе ХК не представляется возможным. Однако в настоящее время большинство исследователей сообщают о позитивном эффекте терапии омализумабом. Так, М. Metz и соавт. [23] назначена терапия 7 па-

циентам с формами физической крапивницы (солнечная, дермографическая, холодовая, тепловая, замедленная крапивница от сдавления). Из числа пролеченных больных неэффективной терапия оказалась у 1 пациента, также у 1 больного для достижения эффекта возникла необходимость в увеличении дозы препарата.

К. Krause и соавт. [13] на клиническом примере показали эффективность применения омализумаба в терапии тяжелой формы дермографической крапивницы. Данный вид крапивницы возникает при механическом раздражении кожи (царапина, трение, поглаживание) и существенно снижает качество жизни больного. В исследовании использовалась схема терапии 300 мг омализумаба подкожно каждые 2 недели в течение 3 месяцев. Клинический эффект достигнут на 4-й неделе терапии и сохранялся в течение 4 недель после отмены. Аналогичные результаты продемонстрированы Е. Iemoli и соавт. [20] с тем же режимом дозирования препарата (300 мг каждые 2 недели), однако эффект был достигнут после первой инъекции, терапия проводилась в течение 6 месяцев и при попытке отмены лечения симптомы возобновились также через 4 недели.

Что касается такой формы заболевания, как вибрационная крапивница, то, учитывая редкий характер данного заболевания, нет достаточного опыта в приме-

нении омализумаба у этой категории больных. А. Pressler и соавт. [38] предприняли попытку лечения одного больного с помощью данного препарата, однако клинического эффекта достигнуто не было. О случае неэффективной терапии омализумабом солнечной крапивницы сообщили также G. Duchini и соавт. [26].

М. Rodríguez-Rodríguez и соавт. [39] приводят пример успешного применения омализумаба у пациентки с ХК от сдавления (однократная доза препарата составила 300 мг), позволившего отменить базисную терапию системными глюкокортикостероидами. Однако в том же исследовании сообщается, что ремиссия сохранялась лишь в течение 2 месяцев после отмены терапии.

В результате проведенных исследований омализумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности. Среди отмеченных в процессе применения данной терапии негативных явлений следует назвать анафилаксию, в том числе бронхоспазм, крапивницу, ангиоотек глотки или языка. Анафилаксия развивалась как после применения первых доз, так и после годичной терапии. Были также зарегистрированы шоковые реакции. Частота их была значительно ниже, чем частота анафилаксий, но развитие также происходило как после введения первых доз, так и после длительного применения препарата.

Применение омализумаба у больных с ХК рекомендовано ЕААСИ/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria 2009 как дополнительная схема лечения хронической рецидивирующей крапивницы в сочетании с антигистаминными препаратами второго поколения при неэффективности других схем терапии [40]. В настоящий момент ведутся дополнительные исследования с целью уточнения показаний и режима дозирования омализумаба для дальнейшей возможной регистрации препарата к применению у больных ХК, в том числе в Российской Федерации. ●



Литература

**Н.Г. АСТАФЬЕВА, И.В. ГАМОВА, Е.Н. УДОВИЧЕНКО,
И.А. ПЕРФИЛОВА, Д.Ю. КОБЗЕВ, Л.К. ВАЧУГОВА**
**Место аллергенспецифической иммунотерапии
в лечении атопии**

1. *Calderon M.A., Gerth van Wijk R., Eichler I. et al.* Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 23. № 4. P. 300–306.
2. A European Declaration on Immunotherapy. Combating allergy beyond symptoms. EAACI 2011 // www.eaaci.net.
3. *Ring J., Guterth J.* 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT) // *Allergy.* 2011. Vol. 66. № 6. P. 713–724.
4. *Dubois A.E.J.* Allergen immunotherapy in pediatric respiratory disease. SLIT (and SIT): where do we stand? // *European Respiratory Society (ERS) Annual Congress 2008.*
5. *Larenas Linnemann D.E.* One hundred years of immunotherapy: review of the first landmark studies // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33. № 2. P. 122–128.
6. *Адо А.Д.* Общая аллергология. М.: Медицина, 1978. 468 с.
7. *Адо А.Д.* Частная аллергология. М.: Медицина, 1976. 512 с.
8. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей. Под ред. Р.М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 624 с.
9. *Хаитов М.Р.* Рекомбинантные аллергены. Стратегия создания вакцин нового поколения // *Рос. аллергол. журн.* 2004. № 1. С. 73–76.
10. *Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R.* Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2005. Vol. 60. № 1. P. 4–12.
11. *Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M.* Allergen immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Systematic Review.* 2003. № 4. CD001186.
12. *Di Bona D., Plaia A., Scafidi V. et al.* Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 558–566.
13. *Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P. et al.* Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study // *Clin. Exp. Allergy.* 2003. Vol. 33. № 2. P. 206–210.
14. *Penagos M., Compalati E., Tarantini F. et al.* Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97. № 2. P. 141–148.
15. *Bousquet P.J., Demoly P., Passalacqua G. et al.* Immunotherapy: clinical trials – optimal trial and clinical outcomes // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 7. № 6. P. 561–566.
16. *Calderón M., Cardona V., Demoly P. et al.* One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 4. P. 462–476.
17. *Casset A., Mari A., Purohit A. et al.* Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial dermaphagoides pteronyssinus extracts // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 159. № 3. P. 253–262.
18. *Neske F., Schörner C., Buchheit K.H. et al.* BSP090 – the follow-up to CREATE // *Arb. Paul Ehrlich Inst. Bundesinstitut Impfstoffe Biomed. Arzneim Langen Hess.* 2009. Vol. 96. P. 12–20.
19. *Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А.* Аллергенспецифическая иммунотерапия в клинической практике. М., 2007. 86 с.
20. *Durham S.R., Till S.J.* Immunologic changes associated with allergen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 102. № 2. P. 157–164.
21. *Calderón M.A., Larenas D., Kleine-Tebbe J. et al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy // *Allergy.* 2011. Vol. 66. № 10. P. 1345–1359.
22. Immunotherapy. Immunotherapy Subcommittee of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Allergy.* 1988. Vol. 43. Suppl. 6. P. 1–33.
23. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of a WHO/IUIS working group // *Allergy.* 1989. Vol. 44. № 6. P. 369–379.
24. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Ed. by H. Malling, B. Weeke // *Allergy.* 1993. Vol. 48. Suppl. 14. P. 9–35.
25. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases / Ed. by J. Bousquet, R.F. Lockey, H.J. Malling // *Allergy.* 1998. Vol. 53. Suppl. 44. P. 1–42.
26. *Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W. et al.* Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy.* 2006. Vol. 61. Suppl. 82. P. 1–20.
27. *Bousquet P.J., Calderón M.A., Demoly P. et al.* The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: a Global Allergy and Asthma European Network (GA(2)LEN) article // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 1. P. 49–56, 56e1–11.
28. *Joint Task Force on Practice Parameters Vol. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.* Allergen immunotherapy: a practice parameter second update // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 3. Suppl. P. S25–85.
29. *Canonica G.W., Bousquet J., Casale T. et al.* Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // *Allergy.* 2009. Vol. 64. Suppl. 91. P. 1–59.
30. *Луцин И.С., Курбачева О.М.* Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
31. *Bousquet J., Schünemann H.J., Bousquet P.J. et al.* How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis an ARIA-GA2LEN statement // *Allergy.* 2011. Vol. 6. № 6. P. 765–774.
32. *Bousquet J.* Sublingual therapy: validated! // *Allergy.* 2006. Vol. 61. Suppl. 81. P. 5–6.
33. *Bahceciler N.N., Cobanoglu N.* Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma // *Immunotherapy.* 2011. Vol. 3. № 6. P. 747–756.



Литература

34. *Incorvaia C., Di Rienzo A., Celani C. et al.* Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy: a review // *Ann. Ist. Super Sanita.* 2012. Vol. 48. № 2. P. 172–176.
35. *Allam J.P., Würtzen P.A., Reinartz M. et al.* Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 638–645.
36. *Pauli G., Larsen T.H., Rak S. et al.* Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. P. 951–960.
37. *Gadermaier E., Flicker S., Aberer W. et al.* Analysis of the antibody responses induced by subcutaneous injection immunotherapy with birch and Fagales pollen extracts adsorbed onto aluminum hydroxide // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 151. P. 17–27.
38. *Pree I., Shamji M.H., Kimber I. et al.* Inhibition of CD²³-dependent facilitated allergen binding to B cells following vaccination with genetically modified hypoallergenic Bet v 1 molecules // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. № 9. P. 1346–1352.
39. *James L.K., Shamji M.H., Walker S.M. et al.* Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 2. P. 509–516.
40. *Dahl R., Kapp A., Colombo G. et al.* Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 512–518.
41. *Di Bona D., Plaia A., Scafidi V. et al.* Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *JACI.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 558–566.
42. *Cox L., Wallace D.* Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2011. Vol. 31. № 3. P. 561–599.
43. *Wilson D.R., Torres L.I., Durham S.R.* Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. № 2. CD002893.
44. *Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R.* Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2005. Vol. 60. № 1. P. 4–12.
45. *Calderon M.A., Alves B., Jacobson M. et al.* Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 1. CD001936.
46. *Incorvaia C., Di Rienzo A., Celani C. et al.* Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy: a review // *Ann. Ist. Super Sanita.* 2012. Vol. 48. № 2. P. 172–176.
47. *Cox L., Wallace D.* Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2011. Vol. 31. № 3. P. 561–599.
48. *Bousquet P.J., Castelli C., Dures J.P. et al.* Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I) // *Ann. Epidemiol.* 2010. Vol. 20. № 11. P. 797–803.
49. *Кобзев Д.Ю., Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н. и соавт.* Пыльцевая аллергия в Саратовской области // *Росс. аллергол. журн.* 2010. № 1. С. 17–25.
50. *Valenta R., Kraft D. et al.* From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy // *Curr. Opin. Immunol.* 2002. Vol. 14. № 6. P. 718–727.
51. *Academy Position Statement: The wait period after allergen immunotherapy and skin testing, 2002.*
52. *Frew A.J., Powell R.J., Corrigan C.J. et al.* Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 2. P. 319–325.
53. *Malling H.J., Montagut A., Melac M. et al.* Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. Vol. 39. № 3. P. 387–393.
54. *Nelson H.S.* Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 4. P. 763–769.
55. *Soyka M.B., Holzmann D., Akdis C.A. et al.* Regulatory cells in allergen-specific immunotherapy // *Immunotherapy.* 2012. Vol. 4. № 4. P. 389–396.
56. *Jacobsen L., Wahn U., Bilo M.B.* Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit – the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy // *Clin. Transl. Allergy.* 2012. Vol. 2. P. 8.
57. *Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю.* Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии // *Лечащий врач.* 2012. № 6. С. 59–62.
58. *Passalacqua G., Ciprandi G., Canonica G.W.* The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 1. № 1. P. 7–13.
59. *Matricardi P.M., Kuna P., Panetta V. et al.* Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 4. P. 791–799.
60. *Calderon M.A., Alves B., Jacobson M. et al.* Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 1. CD001936.
61. *Radulovic S., Calderon M.A., Wilson D., Durham S.* Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 12. CD002893.
62. *Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M.* Injection allergen immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 8. CD001186.
63. *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.
64. *Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child // Pediatr. Allergy Immunol.* 1998. Vol. 9. № 3. P. 116–124.



Литература

65. World Health Organization. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. WHO report. 2002.
66. Simons F.E.; *Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group*. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 18. № 6. P. 535–542.
67. Bisgaard H., Hermansen M.N., Loland L. et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 19. P. 1998–2005.
68. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 19. P. 1985–1997.
69. Viswanathan R.K., Busse W.W. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases: from mechanisms to meta-analyses // *Chest.* 2012. Vol. 141. № 5. P. 1303–1314.
70. Zielen S., Kardos P., Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 5. P. 942–949.
71. Allen D.B. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism and adrenal function // *Expert Rev. Respir. Med.* 2007. Vol. 1. № 1. P. 65–74.
72. Yacoub M.R., Colombo G., Marcucci F. et al. Effects of sublingual immunotherapy on allergic inflammation: an update // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2012. Vol. 11. № 4. P. 285–291.
73. Häfner D., Reich K., Matricardi P.M. et al. Prospective validation of Allergy-Control-SCORE™: a novel symptom-medication score for clinical trials // *Allergy.* 2011. Vol. 66. № 5. P. 629–636.
74. Larenas Linnemann D.E. One hundred years of immunotherapy: review of the first landmark studies // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33. № 2. P. 122–128.
75. Swamy R.S., Reshamwala N., Hunter T. et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130. № 1. P. 215–224.
76. Linhart B., Valenta R. Vaccines for allergy // *Curr. Opin. Immunol.* 2012. Vol. 24. № 3. P. 354–360.
77. Valenta R., Campana R., Marth K., van Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches // *J. Intern. Med.* 2012. Vol. 272. № 2. P. 144–157.
78. Akdis C.A. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. № 5. P. 736–749.
79. Linhart B., Valenta R. Mechanisms underlying allergy vaccination with recombinant hypoallergenic allergen derivatives // *Vaccine.* 2012. Vol. 30. № 29. P. 4328–4335.
80. Mondoulet L., Dioszeghy V., Larcher T. et al. Epicutaneous immunotherapy (EPIT) blocks the allergic esophago-gastro-enteropathy induced by sustained oral exposure to peanuts in sensitized mice // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 2. P. e31967.
81. Beyer K. A European perspective on immunotherapy for food allergies // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 5. P. 1179–1184.
82. Mousallem T., Burks A.W. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Vol. 167. № 1. P. 26–31.
83. Crisafulli G., Caminiti L., Pajno G.B. Oral desensitization for immunoglobulin E-mediated milk and egg allergies // *Isr. Med. Assoc. J.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 53–56.
84. Феденко Е.С. Основы рациональной терапии атопического дерматита // *Рос. аллергол. журн.* 2005. № 6. С. 32–41.
85. Compalati E., Rogkakou A., Passalacqua G., Canonica G.W. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 427–433.
86. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrero P.A., Thyagarajan A. et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 2. P. 448–455, 455, e1–e5.
87. Kulis M., Vickery B.P., Burks A.W. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response // *Immunol. Res.* 2011. Vol. 49. № 1–3. P. 216–226.
88. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 1. Suppl. P. S1–S55.
89. 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.

Д.С. ФОМИНА, Л.А. ГОРЯЧКИНА Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины

1. Nine J.S., Rund C.R. Fatality from diphenhydramine monointoxication: a case report and review of the infant, pediatric, and adult literature // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 36–41.
2. Carson S., Lee N., Thakurta S. Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report Update 2. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2010 May.
3. Tashiro M., Mochizuki H., Iwabuchi K. et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain // *Life Sci.* 2002. Vol. 72. № 4–5. P. 409–414.
4. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K. et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography // *J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 44. № 8. P. 890–900.
5. Golightly L.K., Greos L.S. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders // *Drugs.* 2005. Vol. 65. № 3. P. 341–384.
6. Гуштин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998. 250 с.
7. Leurs R., Church M.K., Tagliabata M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // *Clin. Exp. Allergy.* 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.
8. Саймонс Э. Отчет о докладе: Антигистаминные препараты. Не навреди // *Практика педиатра. От исследований к практике.* 2009. С. 20–23.



Литература

9. Church M.K., Maurer M., Simons F.E. et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper // *Allergy*. 2010. Vol. 65. № 4. P. 459–466.
10. Cockburn I.M., Bailit H.L., Berndt E.R. et al. Loss of work productivity due to illness and medical treatment // *J. Occup. Environ. Med.* 1999. Vol. 41. № 11. P. 948–953.
11. Shamsi Z., Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios // *Hum. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15. Suppl. 1. P. S3–S30.
12. Simons F.E. Advances in H₁-antihistamines // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 21. P. 2203–2217.
13. Juniper E.F., Ståhl E., Doty R.L. et al. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. № 3. Suppl. 1. P. S390–S413.
14. Weiler J.M., Bloomfield J.R., Woodworth G.G. et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132. № 5. P. 354–363.
15. Boyle J., Eriksson M., Stanley N. et al. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 7. P. 1343–1351.
16. Kay G.G., Berman B., Mockoviak S.H. et al. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance // *Arch. Intern. Med.* 1997. Vol. 157. № 20. P. 2350–2356.
17. Paton D.M., Webster D.R. Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines) // *Clin. Pharmacokinet.* 1985. Vol. 10. № 6. P. 477–497.
18. Strenkoski-Nix L.C., Ermer J., DeCleene S. et al. Pharmacokinetics of promethazine hydrochloride after administration of rectal suppositories and oral syrup to healthy subjects // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2000. Vol. 57. № 16. P. 1499–1505.
19. Richardson G.S., Roehrs T.A., Rosenthal L. et al. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22. № 5. P. 511–515.
20. García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R.M. et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1 antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28. № 6. P. 675–685.
21. Томилова А.Ю., Намазова Л.С., Кузенкова Л.Н. и др. Коррекция нарушений когнитивной сферы у детей с аллергическим ринитом // *Вопросы современной педиатрии*. 2007. № 2. С. 123–127.
22. Bousquet J., van Cauwenberge P., Bachert C. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // *Allergy*. 2003. Vol. 58. № 3. P. 192–197.
23. Bousquet J., Bindslev-Jensen C., Canonica G.W. et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine // *Allergy*. 2004. Vol. 59. Suppl. 77. P. 4–16.
24. Горячкина Л.А., Передкова Е.В. Антигистаминные препараты. М., 2004.
25. Summaries of Product Characteristics // <http://emc.medicines.org.uk>.
26. 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.
27. Agrawal D.K., Berro A., Townley R.G. Desloratadine attenuation of eosinophil chemotaxis, adhesion, and superoxide generation // *Allergy*. 2000. Vol. 55. P. 276.
28. Agrawal D.K. Anti-inflammatory properties of desloratadine // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34. № 9. P. 1342–1348.
29. Genovese A., Patella V., De Crescenzo G. et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+ cells // *Clin. Exp. Allergy*. 1997. Vol. 27. № 5. P. 559–567.
30. Kleine-Tebbe J., Josties C., Frank G. et al. Inhibition of IgE- and non-IgE-mediated histamine release from human basophil leukocytes in vitro by a histamine H1-antagonist, desethoxycarbonyl-loratadine // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994. Vol. 93. № 2. P. 494–500.
31. Kreutner W., Hey J.A., Anthes J. et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects // *Arzneimittelforschung*. 2000. Vol. 50. № 4. P. 345–352.
32. Lippert U., Krüger-Krasagakes S., Möller A. et al. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines // *Exp. Dermatol.* 1995. Vol. 4. № 4. Pt. 2. P. 272–276.
33. Molet S., Gosset P., Lassalle P. et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboxyethoxyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells // *Clin. Exp. Allergy*. 1997. Vol. 27. № 10. P. 1167–1174.
34. Schroeder J.T., Schleimer R.P., Lichtenstein L.M. et al. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine // *Clin. Exp. Allergy*. 2001. Vol. 31. № 9. P. 1369–1377.
35. Vignola A.M., Crampette L., Mondain M. et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells // *Allergy*. 1995. Vol. 50. № 3. P. 200–203.
36. Daly A.F. Desloratadine reduces nasal congestion in SAR with greater magnitude than fexofenadine, cetirizine and loratadine // *Allergy*. 2001. Vol. 56. Suppl. 68. P. 79. Abstract 230.
37. Ненашева Н.М. Астма и аллергия // *Врач*. 2008. № 11. С. 15–19.
38. Ring J., Hein R., Gauger A. et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Dermatol.* 2001. Vol. 40. № 1. P. 72–76.



Литература

Д.В. БИТЕЕВА, О.С. ДРОБИК, Л.А. ГОРЯЧКИНА Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению

1. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Thorax*. 2007. Vol. 62. № 9. P. 758–766.
2. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report // Global Initiative for Asthma (GINA). 2004.
3. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2007.
4. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. № 1. P. 134–155.
5. Shore S.A. Airway smooth muscle in asthma – not just more of the same // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 6. P. 531–532.
6. Johnson P.R., Roth M., Tamm M. et al. Airway smooth muscle cell proliferation is increased in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 3. P. 474–477.
7. Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A. et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 22. P. 1699–1705.
8. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J. et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 179. № 1. P. 19–24.
9. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. № 8. P. 783–790.
10. Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. № 3. P. 197–206.
11. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. № 11. P. 1213–1220.
12. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // *JAMA*. 1998. Vol. 279. № 15. P. 1181–1186.
13. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F. et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14. № 1. P. 12–18.
14. Devillier P., Baccard N., Advenier C. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part I: synthesis, receptors and role of leukotrienes in asthma // *Pharmacol. Res.* 1999. Vol. 40. № 1. P. 3–13.

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Л.А. ГОРЯЧКИНА Ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения бронхиальной астмы: в фокусе внимания мометазона фуруат

1. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 02-3659, revised 2006 / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 103 с.
2. Sharpe M., Jarvis B. Inhaled mometasone furoate: a review of its use in adults and adolescents with persistent asthma // *Drugs*. 2001. Vol. 61. № 9. P. 1325–1350.
3. Chapman R.W., Sehring S.J., Garlisi C.G. et al. Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice // *Arzneimittelforschung*. 1998. Vol. 48. № 4. P. 384–391.
4. Barnes P. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids // *Eur. Respir. Rev.* 2001. Vol. 11. № 78. P. 15–22.
5. Pickering H., Pitcairn G.R., Hirst P.H. et al. Regional lung deposition of technetium 99m-labeled formulation of mometasone furoate administered by hydrofluoralkane 227 metered-dose inhaler // *Clin. Ther.* 2000. Vol. 22. № 12. P. 1483–1493.
6. Affrime M.B., Cuss F., Padhi D. et al. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy volunteers // *J. Clin. Pharm.* 2000. Vol. 40. P. 1227–1236.
7. Affrime M.B., Kosoglou T. The pharmacokinetics of mometasone furoate administered by dry powder inhaler following single and multiple dosing in patients with mild and moderate persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 107. Suppl. P. S104.
8. Asmanex Twisthaler (mometasone furoate anhydrous dry powder inhaler). Clinical Monograph. USA, 2002. 93 p.
9. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 3. Pt. 2. P. S1–S53.
10. Kelly H.W. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol. 102. № 4. Pt. 2. P. S36–S51.
11. Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // *Allergy*. 1997. Vol. 52. № 39. Suppl. P. 1–34.
12. Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler. Expert report on pharmacotoxicological documentation. Schering Plough Ltd, 2000. P. 13–22.
13. Schenkel E., Miller D., Angellini B. et al. Assessment of inspiratory flow rates and rise time data in patients with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 84. P. 158.
14. Karpel J.P. An easy-to-use dry-powder inhaler // *Adv. Ther.* 2000. Vol. 17. № 6. P. 282–286.
15. Yang T.T., Li S., Wyka B., Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler // *J. Aerosol. Med.* 2001. Vol. 14. № 4. P. 487–494.



Литература

16. Holgate S.T., Arshad H., Stryczak P., Harrison J.E. Mometasone furoate antagonizes AMP-induced bronchoconstriction in patients with mild asthma // *Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. № 5. P. 906–911.
17. Inman M.D., Watson R.M., Rerecich T. et al. Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 4. P. 569–574.
18. Nayak A.S., Banov C., Corren J. et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 84. № 4. P. 417–424.
19. Kemp J.P., Berkowitz R.B., Miller S.D. et al. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. № 3. P. 485–492.
20. Nayak A.S., Lampl K., Segall N. et al. Long term use of once daily mometasone furoate is effective and well tolerated in patients with mild to moderate persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 107. P. 98–106.
21. Noonan M., Karpel J.P., Bensch G.W. et al. Comparison of once-daily to twice-daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 36–43.
22. D'Urzo A., Karpel J.P., Busse W.W. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate administered once-daily in the evening in patients with persistent asthma dependent on inhaled corticosteroids // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 8. P. 1281–1289.
23. Fish J.E., Karpel J.P., Craig T.J. et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. № 5. P. 852–860.
24. Karpel J.P., Nayak A., Lumry W. et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone usage and improves lung function in severe persistent asthma // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 3. P. 628–637.
25. Bernstein D.I., Berkowitz R.B., Chervinsky P. et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler // *Respir. Med.* 1999. Vol. 93. № 9. P. 603–612.
26. Bousquet J., D'Urzo A., Hebert J. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 5. P. 808–816.
27. Nathan R.A., Nayak A.S., Graft D.F. et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 203–210.
28. Corren J., Berkowitz R., Murray J. et al. Mometasone furoate 400 mcg once daily is more efficacious than budesonide 400 mcg once daily in improving asthma symptoms in patients with moderate persistent asthma // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 17. Suppl. P. 312s.
29. O'Connor B., Bonnaud G., Haahtela T. et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. Vol. 86. № 4. P. 397–404.
30. Affrime M.B., Kosoglou T., Thonoor C.M. et al. Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses // *Chest.* 2000. Vol. 118. № 6. P. 1538–1546.
31. Murray J., Busse W., Dockhorn R. et al. Long term safety mometasone furoate (MF) administered by dry powder inhaler in patients with moderate persistent asthma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. P. 280s–281s.
32. Raissy H.H., Blake K. Comparison of inhaled corticosteroids: what you need to know in choosing a product // *Pediatric. Allergy, Immunology and Pulmonology.* 2011. Vol. 24. № 3. P. 175–179.
33. Milgrom H. Mometasone furoate in children with mild to moderate persistent asthma: a review of the evidence // *Paediatr. Drugs.* 2010. Vol. 12. № 4. P. 213–221.
34. Friedman H.S., Navaratnam P., McLaughlin J. Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 9. P. 994–1000.
35. Fausnight T.B., Craig T.J. Mometasone furoate dry powder inhaler for the treatment of asthma // *Expert Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. № 17. P. 2707–2712.

**О.С. ДРОБИК, Д.С. ФОМИНА, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.Ю. НАСУНОВА**
**Круглогодичный аллергический ринит –
«простой» насморк?**

1. ARIA 2008. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Руководство.
2. Milanese M., Ricca V., Canonica G.W. et al. Eosinophils, specific hyper-reactivity and occurrence of late phase reaction in allergic rhinitis // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 37. № 1. P. 7–10.
3. Juniper E.F. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis // *Allergy.* 1997. Vol. 52. № 10. P. 971–977.
4. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы: современный взгляд на проблему // *Вестник семейной медицины.* 2012. № 1. С. 10–16.
5. Blaiss M.S. Rhinitis-asthma connection: epidemiologic and pathophysiologic basis // *Allergy Asthma Proc.* 2005. Vol. 26. № 1. P. 35–40.
6. Дробик О.С. Интраназальная специфическая иммунотерапия сезонного и круглогодичного аллергического ринита и ее влияние на течение бронхиальной астмы: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 189 с.
7. 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.
8. Bousquet J., Khaltayev 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.
9. Weißbuch Allergie in Deutschland; 3. Aufl. / Ring J., Bachert C., Bauer C.-P., Czech W. (Hrsg.). München: Urban & Vogel, 2010.
10. Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 4. № 3. P. 171–176.



Литература

11. *Luger T., Loske K.D., Elsner P. et al.* Topical skin therapy with glucocorticoids – therapeutic index // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004. Vol. 2. № 7. P. 629–634.
12. *Barnes M.L., Vaidyanathan S., Williamson P.A. et al.* The minimal clinically important difference in allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. № 2. P. 242–250.
13. *Virchow J.C.* Asthma, allergic rhinitis, sinusitis. Concept of the «unified respiratory tracts» // *HNO.* 2005. Vol. 53. Suppl. 1. P. S16–S20.
4. *Воробьев А.И.* Руководство по гематологии. В 3 томах. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
5. *Шмелев Е.И.* Легочные эозинофилии // *Атмосфера: Пульмонология и аллергология.* 2004. № 4. С. 3–8.
6. *Manual of pediatric hematology and oncology, 4th ed.* Elsevier Inc., 2005. P. 235–241.
7. *Шиффман Ф.Дж.* Патология физиология крови. СПб., 2000. 446 с.
8. *Анаев Э.Х.* Эозинофилы и эозинофилии // *Атмосфера: Пульмонология и аллергология.* 2002. № 3 (6). С. 15–18.
9. *Бережная Н.М., Чехун В.Ф., Сениашивили Р.И.* Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите // *Аллергология и иммунология.* 2005. Т. 6. № 1. С. 38–49.
10. *Джальчинова В.Б., Чистяков Г.М.* Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний // *Российский вестник пренатологии и педиатрии.* 1999. № 5. С. 42–45.
11. *Яковлева В.В., Степанова Т.Ф., Андреева Е.В. и др.* Рост содержания лизосомальных катионных белков полиморфно-ядерных лейкоцитов как ответ организма на описторхозную инвазию // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2003. № 3. С. 7–10.

О.С. ДРОБИК

Наследственные ангиоотеки – принципы диагностики и терапии

1. *Горячкина Л.А., Дробик О.С., Борзова Е.Ю.* Изолированные ангиоотеки // *Consilium medicum. Дерматология.* 2008. № 2. С. 27–32.
2. *Дмитриева А.В.* Наследственные ангионевротические отеки: генетические аспекты, дифференциальная диагностика: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012.
3. *Медуницына Е.Н., Латышева Т.В., Дмитриева А.В.* Наследственный ангиоотек // *Доктор.ру.* 2011. № 3 (62). С. 32–35.
4. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. М.: Фармус Принт Медиа, 2007. 127 с.
5. *Cicardi M., Zanichelli A.* The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema // *Curr. Mol. Med.* 2010. Vol. 10. № 4. P. 354–360.
6. *Longhurst H., Cicardi M.* Hereditary angio-oedema // *Lancet.* 2012. Vol. 379. № 9814. P. 474–481.
7. *Bas M., Adams V., Suvorava T. et al.* Nonallergic angioedema: role of bradykinin // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 8. P. 842–856.
8. *Cicardi M., Banerji A., Bracho F. et al.* Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 6. P. 532–541.
9. *Cicardi M., Bork K., Caballero T. et al.* Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 2. P. 147–157.
10. *Bowen T., Cicardi M., Farkas H. et al.* 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 24.
12. *Минеев В.Н., Иванова В.В., Нестерович И.И.* Костный мозг и эффекторные клетки при аллергии // *Аллергология.* 2000. № 5. С. 27–35.
13. *Кашкин К.П.* Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) // *Клиническая лабораторная диагностика.* 1998. № 4. С. 21–31.
14. *Кетлинский С.А.* Роль Т-хелперов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология.* 2002. № 2. С. 77–79.
15. *Гумбурцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление.* 2004. № 2. С. 16–21.
16. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина, 2000. 431 с.
17. *Ярилин А.А.* Межклеточная кооперация при иммунном ответе // *Вестник РАМН.* 1999. № 4. С. 25–29.
18. *Ярилин А.А.* Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // *Иммунология.* 2001. № 4. С. 16–20.
19. *Ohta A., Sato N., Yahata T. et al.* Manipulation of Th1/Th2 balance in vivo by adoptive transfer of antigen-specific Th1 or Th2 cells // *J. Immunol. Methods.* 1997. Vol. 209. № 1. P. 85–92.
20. *Беклемишев И.Д.* Положительные обратные связи в механизмах иммунного ответа // *Иммунология.* 1998. № 5. С. 15–20.
21. *Ешану В.С.* Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2004. № 5. С. 11–16.
22. *Мокеева Р.А., Цветаева Н.В., Семенова Е.А. и др.* Патология сердца при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме // *Терапевтический архив.* 2000. № 12. С. 59–62.
23. *Озерецковская Н.Н.* Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2000. № 3. С. 3–9.

Л.А. ГОРЯЧКИНА, Е.П. ТЕРЕХОВА

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

1. *Гриншпун Г.Д., Виноградова Ю.Е.* Эозинофилы и эозинофилии // *Терапевтический архив.* 1983. № 10. С. 87–90.
2. *Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г.* Клинические аспекты гиперэозинофилии // *Клиническая медицина.* 2004. № 2. С. 28–31.
3. *Чучалин А.Г.* Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // *Терапевтический архив.* 2003. № 3. С. 5–15.



Литература

24. Черногорюк Г.Э. Эозинофилия при хроническом описторхозе как фактор риска эрозивно-язвенной патологии желудка и воспалительных заболеваний бронхолегочной системы (клинико-морфологические аспекты): Дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2002. 215 с.
25. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте // Аллергология и иммунология. 2000. Т. 1. № 1. С. 45–61.
26. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE // Иммунология. 1993. № 5. С. 11–18.
27. Gregory B., Kirchem A., Phipps S. et al. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression // J. Immunol. 2003. Vol. 170. № 11. P. 5359–5366.
28. Mordvinov V.A., Sanderson C.J. Regulation of IL-5 expression // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2001. Vol. 49. № 5. P. 345–351.
29. Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi M. et al. Regulation of chemokine receptor expression in eosinophils // Int. Arch. Allergy. Immunol. 2001. Vol. 125. Suppl. 1. P. 29–32.
30. Finkelman F.D., Madden K.B., Cheever A.W. et al. Effects of interleukin 12 on immune responses and host protection in mice infected with intestinal nematode parasites // J. Exp. Med. 1994. Vol. 179. № 5. P. 1563–1572.
31. Gilbert-Barnes E., Barnes L.A. Clinical use of pediatric diagnostic tests. Lippincott Williams and Wilkins, 2002. P. 383–384.
32. Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты // РМЖ. 2001. Т. 9. № 21. С. 912–918.
33. Логинов А.С., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Екисенина Н.И. Эозинофильный гастроэнтерит // Терапевтический архив. № 2. 1998. С. 77–79.
34. Озерцковская Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2000. № 4. С. 9–13.
35. Hamelmann E., Gelfand E.W. IL-5-induced airway eosinophilia – the key to asthma? // Immunol. Rev. 2001. Vol. 179. P. 182–191.
36. Комарова Л.С., Зуева Е.Е., Михайлова Н.Б. Опыт определения триптазы эозинофильного катионного белка у пациентов с эозинофилией различного происхождения // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6. № 3–5. С. 353–354.
37. Хорошко Н.Д., Мокеева Р.А., Туркина А.Г. и соавт. Гиперэозинофильный вариант РН-положительного хронического миелолейкоза // Терапевтический архив. 1998. № 7. С. 30–36.
38. Merz H., Flidner A., Orscheshek K. et al. Cytokine expression in T-cell lymphomas and Hodgkin's disease. Its possible implication in autocrine or paracrine production as a potential basis for neoplastic growth // Am. J. Pathol. 1991. Vol. 139. № 5. P. 1173–1180.
39. Descamps V., Mahe E., Houhou N. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection // Br. J. Dermatol. 2003. Vol. 148. № 5. P. 1032–1034.
40. Drug hypersensitivity / Ed. by W. Pichler. Basel: Karger, 2007. P. 438.
41. Gaig P., Garcia-Ortega P., Baltasar M. et al. Drug neosensitization during anticonvulsant hypersensitivity syndrome // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2006. Vol. 16. № 5. P. 321–326.
42. Cottin V., Cordier J.F. Eosinophilic pneumonias // Allergy. 2005. Vol. 60. № 7. P. 841–857.
43. Weller P.F., Bubleby G.J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome // Blood. 1994. Vol. 83. № 10. P. 2759–2779.
44. Lim K.G., Weller P.F. Eosinophilia and eosinophil-related disorders in Middleton / Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998. P. 950–956.
45. Subhash H.S., Asishkumar M., Jonathan M. Unusual cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome // Postgrad Med. J. 2002. Vol. 78. № 922. P. 490–491.
46. Endo C., Miyake S. A case of hypereosinophilic syndrome associated with paraplegia // No To Hattatsu. 2003. Vol. 35. № 5. P. 411–416.
47. Leiferman K.M., Gleich G.J. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update // J. Allergy. Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. № 1. P. 50–58.
48. Охотникова Е.Н., Поночевная Е.В. Синдромы эозинофилии в педиатрической практике // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. Издание для врача-практика. 2012. № 2. С. 11–14.

М.Ю. ПЕРЕДЕЛЬСКАЯ, О.С. ДРОБИК, Л.А. ГОРЯЧКИНА Возможности терапии хронической рецидивирующей крапивницы омализумабом

1. Grattan C. The urticarias: pathophysiology and management // Clin. Med. 2012. Vol. 12. № 2. P. 164–167.
2. Kaplan A.P. Biologic agents in the treatment of urticaria // Curr. Allergy Asthma Rep. 2012. Vol. 12. № 4. P. 288–291.
3. Борзова Е.Ю., Граттан К. Лечение крапивницы: сегодня и завтра (часть 2) // Российский аллергологический журнал. 2010. № 6. С. 5–13.
4. Ivyanskiy I., Sand C., Francis S.T. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature // Case. Rep. Dermatol. 2012. Vol. 4. № 1. P. 19–26.
5. Boyce J.A. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. № 6. P. 1415–1418.
6. Spector S.L., Tan R.A. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria // Ann. Allergy Asthma. Immunol. 2007. Vol. 99. № 2. P. 190–193.
7. Güzelbey O., Ardelean E., Magerl M., Zuberbier T., Maurer M., Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // Allergy. 2008. Vol. 63. № 11. P. 1563–1565.
8. Godse K.V. Omalizumab in severe chronic urticaria // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2008. Vol. 74. № 2. P. 157–158.
9. Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // Allergy. 2008. Vol. 63. № 2. P. 247–249.



Литература

10. Otto H.F., Calabria C.W. A case of severe refractory chronic urticaria: a novel method for evaluation and treatment // *Allergy. Asthma. Proc.* 2009. Vol. 30. № 3. P. 333–337.
11. Magerl M., Staubach P., Altrichter S., Ardelean E., Krause K., Metz M., Weller K., Maurer M. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 665–666.
12. Vestergaard C., Deleuran M. Two cases of severe refractory chronic idiopathic urticaria treated with omalizumab // *Acta Derm. Venereol.* 2010. Vol. 90. № 4. P. 443–444.
13. Krause K., Ardelean E., Kessler B., Magerl M., Metz M., Siebenhaar F., Weller K., Worm M., Zuberbier T., Maurer M. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 11. P. 1494–1495.
14. Waibel K.H., Reese D.A., Hamilton R.G., Devillez R.L. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 2. P. 490–491.
15. Romano C., Sellitto A., De Fanis U., Esposito G., Arbo P., Giunta R., Lucivero G. Maintenance of remission with low-dose omalizumab in long-lasting, refractory chronic urticaria // *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2010. Vol. 104. № 1. P. 95–97.
16. Bullerkotte U., Wiczorek D., Kapp A., Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 7. P. 931–932.
17. Sabroe R.A. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria // *Clin. Exp. Dermatol.* 2010. Vol. 35. № 4. P. e127–e129.
18. Bindslev-Jensen C., Skov P.S. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 1. P. 138–139.
19. Al-Ahmad M. Omalizumab therapy in three patients with chronic autoimmune urticaria // *Ann. Saudi. Med.* 2010. Vol. 30. № 6. P. 478–481.
20. Iemoli E., Piconi S., Fusi A., Borgonovo L., Borelli M., Trabattoni D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: a case report // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 20. № 3. P. 252–254.
21. Saavedra M.C., Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab // *Clin. Mol. Allergy.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 2.
22. Groffik A., Mitzel-Kaoukhov H., Magerl M., Maurer M., Staubach P. Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria // *Allergy.* 2011. Vol. 66. № 2. P. 303–305.
23. Metz M., Altrichter S., Ardelean E., Kessler B., Krause K., Magerl M., Siebenhaar F., Weller K., Zuberbier T., Maurer M. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 154. № 2. P. 177–180.
24. Godse K.V. Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria // *Indian J. Dermatol.* 2011. Vol. 56. № 4. P. 444.
25. Sánchez-Machín I., Iglesias-Souto J., Franco A., Barrios Y., Gonzalez R., Matheu V. T-cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab // *Clin. Mol. Allergy.* 2011. Vol. 9. P. 11.
26. Duchini G., Bäuml W., Bircher A.J., Scherer K. Failure of omalizumab (Xolair®) in the treatment of a case of solar urticaria caused by ultraviolet A and visible light // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011. Vol. 27. № 6. P. 336–337.
27. Kaplan A.P. What to do with refractory urticaria patients // *Curr. Allergy. Asthma Rep.* 2011. Vol. 11. № 3. P. 189–191.
28. Ferrer M., Gamboa P., Sanz M.L., Goikoetxea M.J., Cabrera-Freitag P., Javaloyes G., Berroa E., Kaplan A.P. Omalizumab is effective in non-autoimmune urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 5. P. 1300–1302.
29. Maurer M., Altrichter S., Bieber T., Biedermann T., Bräutigam M., Seyfried S., Brehler R., Grabbe J., Hunzelmann N., Jakob T., Jung A., Kleine-Tebbe J., Mempel M., Meurer M., Reich K., Rüff F., Schäkel K., Sengupta K., Sieder C., Simon J.C., Wedi B., Zuberbier T., Mahler V., Staubach P. 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.
30. Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J., Wong D.A., Conner E., Kaplan A., Spector S., Maurer M. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 3. P. 567–573.
31. Dreyfus D.H. Monitoring of thyroid function in patients who exhibit IgE against thyroperoxidase while taking omalizumab? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 1. P. 269–270.
32. Diaz M., Perez M., Giner A., Gimeno E. Positive effect of omalizumab in chronic urticaria. Geneva, 2012.
33. Alba P., Calderon R., Alvarino M., Frechina C. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria after the first dose: case series. Geneva, 2012.
34. Ana C., Silva P., Dias J., Mendes A., Pedro E. Efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. Geneva, 2012.
35. Rodríguez P., Tassinari P. Effects of omalizumab treatment in patients with chronic urticaria. Geneva, 2012.
36. Rodríguez-Trabado A., Fernández Pereira L.M., Romero-Chala S., García-Trujillo J.A., Cámara Hijón C. Monitoring omalizumab treatment efficacy in chronic urticaria by the basophil activation test // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, 2011.
37. Büyüköztürk S., Gelincik A., Demirtürk M., Kocaturk E., Colakoğlu B., Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey // *J. Dermatol.* 2012. Vol. 39. № 5. P. 439–442.
38. Pressler A., Grosber M., Halle M., Ring J., Brockow K. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angio-oedema // *Clin. Exp. Dermatol.* 2012.
39. Rodríguez-Rodríguez M., Antolín-Amérigo D., Barbarroja Escudero J. Transient successful treatment of severe delayed pressure angioedema with omalizumab. Geneva, 2012.
40. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Giménez-Arnau A.M., Grattan C.E., Kapp A., Merk H.F., Rogala B., Saini S., Sánchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Schüne-mann H., Staubach P., Vena G.A., Wedi B., Maurer M. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy.* 2009. Vol. 64. P. 1417–1426.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

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

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!



Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь людям с ограниченными возможностями улучшить качество жизни.



РЕПЛАГАЛ™ (агалсидаза альфа):

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.



ЭЛАПРАЗА™ (идурсульфаз):

Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).



ФИРАЗИР™ (икатибант):

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

Представительство компании в России: «Шайер Фармасьютикал Контракс Лимитед» (Великобритания),
121099, Москва, Смоленская пл, 3.
Тел. +7 495 981 34 91, Факс +7 495 937 82 00. [www. Shire.com](http://www.Shire.com)