



Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: взаимодействие оториноларинголога и аллерголога

В Москве 28 февраля 2019 г. в рамках Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» состоялся симпозиум «Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: взаимодействие оториноларинголога и аллерголога», организованный при поддержке компании MSD. Ведущие российские эксперты в области аллергологии и оториноларингологии представили современные алгоритмы ведения больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой.



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

Как отметила профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА, бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний, характеризующихся

Пациент с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой: что лечить в первую очередь

высокой частотой развития сопутствующей патологии. Докладчик обратила внимание аудитории и на важное медико-социальное значение аллергического ринита (АР) в силу его высокой распространенности, влияния на качество жизни пациентов и связь с БА. По оценкам специалистов, почти 80% пациентов с астмой страдают АР и около 40% больных АР имеют астматические проявления^{1,2}. Данные аллергические заболевания относятся к синтропиям, что предполагает наличие как общих (синтропных) генов, отвечающих за общие звенья патогенеза, так и специфических генов, обеспечивающих «привязку» аллергии к конкретному «шоковому органу»³. Результаты исследований, проведенных в США и во Франции, показали, что относительный риск лю-

бого аллергического заболевания у ребенка на фоне БА составляет 1,8–4,8%, а на фоне АР – 2–12,9%⁴. Наблюдается тенденция к более высокому риску проявления нетипичных аллергических заболеваний, например, у пациентов с респираторной аллергией – к появлению аллергических заболеваний именно респираторного тракта (АР, БА, риносинусит, полипоз носа). В собственном исследовании профессора Н.М. Ненашевой из 402 пациентов 93% имели высокую частоту сочетания atopической БА с АР, при этом у 65% больных АР предшествовала БА. Медиана периода от начала АР до дебюта БА составила 6,25 года. Аллергический ринит и астма считаются коморбидными заболеваниями, что обусловлено многофункциональной общнос-

¹ Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. Suppl. 5. P. S147–334.

² 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.

³ Фрейдлин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены аллергических заболеваний // Генетика. 2010. Т. 46. № 2. P. 255–261.

⁴ Kapoor R., Menon C., Hoffstad O. et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 58. № 1. P. 68–73.



Сателлитный симпозиум компании MSD

тью верхних (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП), системными механизмами развития хронического аллергического воспаления⁵. Речь идет о таких локальных (респираторных) факторах, как снижение защитной функции слизистой оболочки полости носа, нервно-сосудистая взаимосвязь между ВДП и НДП, аспирация назального секрета и медиаторов воспаления, изменение назальной продукции окиси азота и паттерна дыхания, структурные изменения, обусловленные строением и воспалением. К наиболее значимым факторам риска развития астмы относятся системные факторы: активация продукции воспалительных клеток в костном мозге, активация эозинофилов, базофилов, тучных клеток, лимфоцитов под воздействием аллергенов, локальный синтез медиаторов и активация иммунитета, как врожденного, так и приобретенного⁶. Высокая распространенность АР на фоне астмы не зависит от ее степени тяжести. В избранной когорте больных БА, участвовавших в исследовании U-BIOPRED, АР присутствовал у 55% пациентов с астмой тяжелой степени и 60% пациентов с «нетяжелой» БА. В то же время неаллергический ринит наблюдался у 15% больных с аст-

мой тяжелой степени и 11% пациентов с «нетяжелой» БА⁷. Установлено, что при наличии симптомов АР у пациентов с БА увеличивается частота обострений астмы, незапланированных обращений за медицинской помощью, госпитализаций и повышается потребность в бронхолитических препаратах⁸. Нарушение функций ВДП при АР неизбежно приводит к нарушению функций НДП. Показано, что АР усиливает воспаление в НДП. Как следствие, достоверно увеличивается число пациентов с неконтролируемым течением БА по сравнению с больными изолированной БА⁹. Безусловно, степень влияния АР на контроль БА зависит от тяжести и длительности ринита. Значительное негативное влияние оказывает среднетяжелый/тяжелый персистирующий АР: уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе существенно выше у пациентов с БА и среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР. В исследовании 40 пациентам с неконтролируемой БА и персистирующими симптомами среднетяжелого/тяжелого АР назначали интраназальный глюкокортикостероид (ИнГКС) Назонекс® (мометазона фуруат) в дозе 200 мкг/сут в течение четырех недель. При

этом терапия БА не менялась. Через четыре недели применения Назонекса был достигнут контроль симптомов АР, что значительно улучшило контроль БА⁹. Активированные эозинофилы являются в биоптатах у больных АР и БА. Именно ИнГКС наиболее эффективно купируют эозинофильное воспаление. Согласно систематическому обзору 2016 г., мометазона фуруат (Назонекс) эффективен при воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. Кроме того, мометазона фуруат обеспечивает оптимальный контроль симптомов АР, воспалительных заболеваний полости носа по сравнению с другими ИнГКС и считается надежным препаратом в случае пролонгированной терапии из-за низкого риска развития побочных эффектов. Мометазона фуруат показал преимущество перед флутиказона фуруатом и плацебо в снижении выраженности назальных симптомов у пациентов со среднетяжелым круглогодичным АР (61 против 55 и 33% соответственно)¹⁰. Мометазона фуруат уменьшает выраженность не только назальных, но и глазных симптомов. Подтверждение тому – результаты исследования эффективности мометазона фуруата у подростков и взрослых пациентов с сезонным АР¹¹.

⁵ Bachert C., Vignola A.M., Gevaert P. et al. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2004. Vol. 24. № 1. P. 19–43.

⁶ Togias A. Systemic effects of local allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. Suppl. 1. P. S8–14.

⁷ Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. Dominick E. Shaw, Ana R. Sousa, Stephen J. Fowler, Louise J. Fleming, Graham Roberts, Julie Corfield, Ioannis Pandis, Aruna T. Bansal, Elisabeth H. Bel, Charles Auffray, Chris H. Compton, Hans Bisgaard, Enrica Bucchioni, Massimo Caruso, Pascal Chanez, Barbro Dahlén, Sven-Erik Dahlen, Kerry Dyson, Urs Frey, Thomas Geiser, Maria Gerhardsson de Verdier, David Gibbon, Yi-ke Guo, Simone Hashimoto, Gunilla Hedlin, Elizabeth Jeyasingham, Pieter-Paul W. Hekking, Tim Higenbottam, Ildikó Horváth, Alan J. Knox, Norbert Krug, Veit J. Erpenbeck, Lars X. Larsson, Nikos Lazarinis, John G. Matthews, Roelinde Middeldveld, Paolo Montuschi, Jacek Musial, David Myles, Laurie Pahun, Thomas Sandström, Wolfgang Seibold, Florian Singer, Karin Strandberg, Jorgen Vestbo, Nadja Vissing, Christophe von Garnier, Ian M. Adcock, Scott Wagers, Anthony Rowe, Peter Howarth, Ariane H. Wagener, Ratko Djukanovic, Peter J. Sterk and Kian Fan Chung on behalf of the U-BIOPRED Study Group. Eur. Respir. J. 2015. 46. 1308–1321 // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49. № 6. pii: 1550779.

⁸ Price D., Zhang Q., Kocevar V.S. et al. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults // Clin. Exp. Allergy. 2005. Vol. 35. № 3. P. 282–287.

⁹ Oka A., Matsunaga K., Kamei T. et al. Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014. Vol. 2. № 2. P. 172–178.

¹⁰ Mandl M., Nolop K., Lutsky B.N. et al. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. 194–079 Study Group // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997. Vol. 79. № 4. P. 370–378.

¹¹ Prenner B.M., Lanier B.Q., Bernstein D.I. et al. Mometasone furoate nasal spray reduces the ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 6. P. 1247–1253.e5.

аллергология и иммунология



Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

Важно, что мометазона фуриат (Назонекс®) характеризуется быстрым наступлением эффекта. Назонекс® уменьшает заложенность носа и другие симптомы у пациентов с АР уже в течение пяти часов после применения первой дозы, а начало устойчивого действия наступает спустя семь часов¹².

При добавлении ИнГКС к ингаляционным ГКС больным БА в сочетании с АР снижается количество обострений астмы, что проявляется значительным уменьшением частоты обращений за неотложной медицинской помощью в первый год и частоты госпитализаций во второй год¹³.

Оценке влияния ИнГКС на исходы астмы при АР был посвящен метаанализ 18 исследований, в которых участвовало более 2000 пациентов. После введения ИнГКС в схему лечения БА в целях купирования симптомов АР исследователи изучали влияние ИнГКС на функциональные показатели, бронхиальную гиперреактивность, симптомы астмы, качество жизни и потребность в бронхолитических препаратах. Согласно метаанализу, ИнГКС, которые применялись для лечения АР на фоне неизменной схемы терапии БА, способствовали достоверному повышению показателей объема форсированного выдоха за первую секунду, увеличению утренней пиковой скорости выдоха, уменьшению бронхиальной гиперреактивности, выраженности симптомов БА и потребности в бронхолитиках¹⁴.

Как известно, в основе БА и АР лежит аллергическое воспаление, в котором участвуют многочисленные клетки и медиаторы, в том

числе цистеиниловые лейкотриены. Цистеиниловые лейкотриены – значимые медиаторы не только раннего, но и позднего аллергического ответа, их роль в патогенезе АР и БА огромна. Они увеличивают секрецию слизи и подавляют ее клиренс, усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, увеличивают выработку катионных белков эозинофилов, повреждающих эпителиальные клетки. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены повышают проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз сильнее гистамина, обладают мощным бронхоконстрикторным действием (лейкотриены С₄, D₄), стимулируют пролиферацию и дифференцировку микрофибробластов, способствуя развитию субэпителиального фиброза¹⁵.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), как и антигистаминные препараты (АГП), показаны на всех ступенях терапии АР, основанной на контроле симптомов. В метаанализе (PLOS One 2014) сравнивали эффективность и безопасность селективных Н₁-АГП и АЛТР при сезонном АР. Метаанализ показал, что Н₁-АГП и АЛТР имеют схожую эффективность и безопасность, но Н₁-АГП больше подходят для контроля дневных симптомов (ринорея, зуд, чихание), АЛТР – для контроля симптомов в ночное время (трудности с засыпанием, ночные пробуждения из-за ринита, заложенность носа).

Результаты исследования влияния циркадных ритмов на симптомы аллергических заболеваний показали, что активация тучных клеток проис-

ходит в ночные и ранние утренние часы. Соответственно в эти часы усиливается выраженность симптомов АР. По мнению 70% больных, симптомы АР наиболее выражены в утренние часы¹⁶.

У пациентов с АР уровень мелатонина, обладающего противовоспалительной активностью, равно как и уровень кортизола, в ночные часы существенно ниже, чем у здоровых людей. Не исключено, что это также влияет на активацию симптомов АР в ночные и ранние утренние часы. Внешние факторы способны усугублять аллергические симптомы, нарушая циркадные ритмы (работа в ночные часы, искусственный свет от гаджетов, компьютеров и т.д.).

В одном из исследований изучали циркадные вариации назальной реактивности и маркеров воспаления у детей с АР. Назальная секреция и реактивность были существенно выше именно в шесть часов утра не только у пациентов с АР, но и у здоровых лиц. Кроме того, отмечалась корреляция между воспалительными медиаторами в назальном секрете и назальной реактивностью с катионными белками эозинофилов, что свидетельствовало об участии белков эозинофилов в активации ночных симптомов АР¹⁷.

Именно АЛТР, уменьшающие эозинофильное воспаление, эффективны в отношении контроля ночных и ранних утренних симптомов АР. Не случайно АЛТР монтелукаст рекомендуется применять вечером с учетом циркадных ритмов.

Способность монтелукаста купировать эозинофильное воспаление продемонстрирована в ряде иссле-

¹² Berkowitz R.B., Roberson S., Zora J. et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting // Allergy Asthma Proc. 1999. Vol. 20. № 3. P. 167–172.

¹³ Crystal-Peters J., Neslusan C., Crown W.H., Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 109. № 1. P. 57–62.

¹⁴ Lohia S., Schlosser R.J., Soler Z.M. et al. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis // Allergy. 2013. Vol. 68. № 5. P. 569–579.

¹⁵ Holgate S.T., Bradding P., Sampson A.P. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. Vol. 98. № 1. P. 1–13.

¹⁶ Christ P., Sowa A.S., Froy O., Lorentz A. The Circadian clock drives mast cell functions in allergic reactions // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. ID1526.

¹⁷ Aoyagi M., Watanabe H., Sekine K. et al. Circadian variation in nasal reactivity in children with allergic rhinitis: correlation with the activity of eosinophils and basophilic cells // Int. Arch. Allergy Immunol. 1999. Vol. 120. Suppl. 1. P. 95–99.



Сателлитный симпозиум компании MSD

дований. Показано, что через две недели терапии монтелукастом число эозинофилов в периферической крови у пациентов с сезонным АР снижается на 52%. Подобное снижение напрямую коррелирует с изменениями выраженности назальных симптомов¹⁸.

Одна из характеристик монтелукаста (Сингуляр®) – быстрое наступление эффекта. В четырех рандомизированных двойных слепых исследованиях монтелукаст обеспечивал достоверное уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов сезонного АР со второго дня терапии¹⁹.

Целесообразным считается назначение монтелукаста больным с фенотипом БА в сочетании с АР. Такие пациенты имеют лучший ответ на АЛТР, чем больные с изолированной БА. Через три месяца от начала приема монтелукаста доля пациентов с хорошим/полным контролем астмы существенно возрастает и достигает 55%, через 12 месяцев – 72%. При этом доза ингаляционных ГКС не меняется²⁰.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании сравнивали эффективность монтелукаста в комбинации с будесонидом и будесонида в двойной дозе. В общей популяции пациентов с изолированной БА или БА в сочетании с АР монтелукаст в комбинации с будесонидом обеспечивал прирост утренней пиковой скорости выдоха, сопоставимый с приростом на фоне удвоенной дозы будесонида (1600 мкг). Проведенный субанализ показал, что в подгруппе пациентов

с БА и АР добавление монтелукаста к будесониду в большей степени улучшало функцию легких по сравнению с удвоенной дозой будесонида. Полученные данные позволили сделать вывод, что комбинация монтелукаста и ингаляционного ГКС у больных БА в сочетании с АР эффективнее двойной дозы ингаляционных ГКС^{21,22}.

По словам профессора Н.М. Ненашевой, у пациентов с БА и АР монтелукаст действует в области как НДП, так и ВДП. В многоцентровом исследовании двухнедельная терапия монтелукастом значительно улучшала состояние пациентов с БА и АР, то есть снижала выраженность дневных и ночных назальных симптомов²³.

В международных рекомендациях ARIA 2010 и ARIA 2016 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Аллергический ринит и его влияние на астму) предусмотрено применение пероральных АЛТР у взрослых и детей с сезонным АР и детей с персистирующим АР. При круглогодичном АР эксперты из фармакоэкономических соображений советуют сделать выбор в пользу АГП, особенно если речь идет о взрослых пациентах.

Определены профили пациентов с АР и случаями, когда монтелукаст может быть препаратом выбора:

- при наличии побочных эффектов АГП;
- АР, сопровождающемся симптомами со стороны нижних дыхательных путей (бронхиальная гиперреактивность);
- сезонном АР с выраженными ночными симптомами;

- сочетании БА и АР;
- наличии симптомов среднетяжелого/тяжелого АР, требующих комбинированной терапии ИнГКС и монтелукастом.

По данным европейского исследования, 67,2% больных страдают среднетяжелым и тяжелым АР, 42,5% – персистирующим АР. По оценкам специалистов, около 80% больных аллергическими заболеваниями поллисенситивизированы, почти 30% имеют тяжелый АР.

Метаанализ 2016 г. показал, что комбинированная терапия монтелукастом в сочетании с АГП более эффективна в снижении выраженности дневных назальных симптомов АР, чем монотерапия монтелукастом²⁴. Комбинация монтелукаста и ИнГКС превосходит монотерапию ИнГКС в уменьшении выраженности назальных и ночных симптомов более чем в 2,5 раза и глазных симптомов – в четыре раза.

Таким образом, АР и БА – часто сочетающиеся заболевания, в основе которых лежит аллергическое воспаление. Контроль АР способствует контролируемому течению сопутствующей астмы и снижает частоту ее обострений. ИнГКС позволяют длительно контролировать АР и обеспечивают контроль сопутствующей БА. В целях безопасности предпочтение следует отдавать современным молекулам, в частности мометазона фуоату (Назонекс), имеющему высокий терапевтический индекс и оптимальное устройство доставки (спрей назальный дозированный).

¹⁸ Razi C., Bakirtas A., Harmanci K. et al. Effect of montelukast on symptoms and exhaled nitric oxide levels in 7- to 14-year-old children with seasonal allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 97. № 6. P. 767–774.

¹⁹ Weinstein S.F., Philip G., Hampel F.C.Jr. et al. Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis // Allergy Asthma Proc. 2005. Vol. 26. № 1. P. 41–46.

²⁰ Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients // J. Asthma. 2010. Vol. 47. № 9. P. 986–993.

²¹ Price D.B., Hernandez D., Magyar P. et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma // Thorax. 2003. Vol. 58. № 3. P. 211–216.

²² Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // Allergy. 2006. Vol. 61. № 6. P. 737–742.

²³ Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 10. P. 1549–1558.

²⁴ Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Biomed. Pharmacother. 2016. Vol. 83. P. 989–997.

аллергология и иммунология



К.м.н.
Е.Л. Савлевич

Преимственность оториноларингологов и аллергологов при ведении пациентов с полипозным риносинуситом

По словам доцента кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, к.м.н. Елены Леонидовны САВЛЕВИЧ, актуальность проблемы полипозного риносинусита (ПРС) сомнений не вызывает. В настоящий момент синдром ПРС свойствен несколько заболеваниям, характеризующимся наличием полипов в полости носа и околоносовых пазухах (ОНП). Понять развитие патологического процесса от момента повреждения эпителия слизистой оболочки носа и ОНП до процесса ее ремоделирования сегодня не представляется возможным, в связи с чем в настоящее время это заболевание относят к многофакторному патологическому процессу²⁵. С учетом того что развитие носовых полипов может иметь различный генез, при ПРС применяется прежде всего консервативное или комбинированное (хирургическое + терапевтическое) лечение, реже хирургическое. Прогнозировать эффективность вида лечения сложно. Согласно последним

данным, после проведенной FESS рецидив полипозного процесса отмечается в 60–70% случаев в течение 18 месяцев²⁶.

Среди консервативных методов топическая терапия ИнГКС, как и системная, имеет высший уровень доказательности и клинических рекомендаций. Это нашло отражение в Европейском согласительном документе по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) 2012 г. и в редакции EPOS 2016 г. Кроме того, в последний консенсус по риносинуситу включен такой метод, как ирригационная терапия – орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим или гипертоническим солевым раствором.

Международные эксперты не рекомендуют системное применение антибиотиков, не относящихся к классу макролидов, с лечебной и профилактической целью при выявлении высокого титра патогенных микроорганизмов в полости носа при микробиологическом исследовании, в том числе при иммунодефицитных состояниях. В российских рекомендациях не предусмотрен длительный курс терапии макролидами после оперативного лечения для снижения риска рецидива ПРС.

Нецелесообразно и местное применение таких антибиотиков, как неомицин, тобрамицин и мупироцин, которые не продемонстрировали значимой клинической эффективности. На фоне их приема не исключены системная абсорбция локальными аминогликозидами и развитие бактериальной резистентности.

Из-за отсутствия супрессии системного иммунного ответа следует взвешенно подходить к использованию иммуностимулирующих препаратов при ПРС. Не рекомендуется их использовать по показаниям, не упомянутым в инструкции к применению (off-label)²⁷.

Анализ публикаций продемонстрировал разнонаправленность динамики иммунологических показателей при хроническом ПРС после различных схем лечения иммуностимулирующими препаратами. Ряд исследователей применяли иммунокорректирующие препараты без учета иммунного статуса. И хотя в исследованиях выявлены положительные эффекты препаратов, динамика заболевания в отдаленном периоде не оценивалась.

Е.Л. Савлевич представила результаты собственного исследования по оценке системы клеточного иммунитета и определения диагностической значимости для прогнозирования течения патологического процесса при ПРС. Все пациенты, включенные в исследование, прошли иммунологическое исследование (метод проточной цитометрии) в Институте иммунологии. Для окрашивания лимфоцитов использовались моноклональные антитела.

Согласно полученным данным, у всех больных ПРС зафиксировано статистически значимое повышение числа Т-регуляторных лимфоцитов, абсолютного и относительного количества NK-клеток (CD3-, CD16+, CD56+) с одновременным резким увеличением числа активированных NK-клеток (CD8+, CD3-) в 100% случаев. Существенно увеличи-

²⁵ Bachert C., van Bruaene N., Toskala E. et al. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis – a GALEN study // Allergy. 2009. Vol. 64. № 4. P. 520–533.

²⁶ DeConde A.S., Mace J.C., Levy J.M. et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // Laryngoscope. 2017. Vol. 127. № 3. P. 550–555.

²⁷ Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Шачнев К.Н. Целесообразность применения иммуностимулирующих препаратов в лечении хронического полипозного риносинусита // Российская ринология. 2018. Т. 26. № 3. С. 41–46.



Сателлитный симпозиум компании MSD

лось относительное число НКТ-клеток (CD16+, CD56+, CD3+) и количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+, CD25+). Это стало следствием постоянно напряженного иммунного ответа из-за перманентного триггерного раздражения инфекционного агента слизистой оболочки ОНП. Кроме того, отмечалось повышение абсолютного числа В-клеток памяти (CD19+, CD5-, CD27+). При сравнении иммунологических показателей у пациентов с сопутствующей БА и остальных больных ПРС, пациентов с атопией и без нее статистически значимой разницы, кроме повышения количества эозинофилов, не установлено^{28, 29}. «Мы не нашли оснований для назначения иммуномодуляторов», – пояснила Е.Л. Савлевич. Докладчик рассмотрела и новые подходы к терапии ПРС, предусматривающие назначение таргетных препаратов. Основная сложность заключается в определении на молекулярном уровне у конкретного пациента наиболее значимого и доступного в повседневной практике ключевого биомаркера, блокировав который можно рассчитывать на регресс патологического процесса. В настоящее время проводятся клинические испытания моноклональных антител, ингибирующих передачу сигналов интерлейкина (ИЛ) 4 и ИЛ-13, рекомбинантных антагонистов ИЛ-5 (реслизумаб, мелолизумаб, бенрализумаб), моноклональных антител к IgE (омализумаб, лигелизумаб). Наиболее перспективное направление связано с терапевтическим эффектом моноклональных ан-

тител к эпителиальным цитокинам – анти-ИЛ-25, анти-ИЛ-33, анти-TSLP. Их применение при ПРС также является объектом изучения.

Клиническая диагностика ПРС базируется на жалобах пациента, данных эндоскопического осмотра и компьютерной томографии. При эндоскопическом осмотре патогномичным признаком ПРС являются полипы.

Терапия ПРС состоит из базового лечения ИнГКС в форме интраназального спрея мометазона фуруата (Назонекса) по 100 мкг в каждый носовой ход два раза в сутки. Монтелукаст 10 мг один раз в сутки показан при наличии у пациента сопутствующей БА или АР.

Учитывая ужесточение системы контроля за оказанием медицинской помощи, практические врачи должны помнить, что зарегистрированные показания к применению при ПРС имеет ограниченное число ИнГКС. В частности, препарат Назонекс® (мометазона фуруат) имеет показание к применению в случае полипоза носа, у взрослых от 18 лет, в том числе пожилого возраста.

В двух рандомизированных исследованиях в параллельных группах (664 пациента с полипозом носа) сравнивали эффективность мометазона фуруата в форме назального спрея (препарат Назонекс®) в дозах 200 мкг один раз в сутки и 200 мкг два раза в сутки в течение четырех месяцев и плацебо. Согласно полученным данным, эффективность мометазона фуруата в обеих дозах превышала таковую плацебо и была более выраженной у мометазона фуруата в дозе 200 мкг два раза в сутки.

У пациентов с полипозом носа к концу первого месяца лечения мометазона фуруатом 200 мкг два раза в сутки достоверно уменьшились степень тяжести двусторонних полипов, заложенность носа, степень потери чувствительности к запахам, ринорея и постназальный затек по сравнению с плацебо. Переносимость мометазона фуруата была хорошей, частота нежелательных явлений сопоставима с частотой нежелательных явлений, зарегистрированных на фоне применения плацебо^{30, 31}.

Мометазона фуруат назначается после эндоскопической хирургии для уменьшения риска развития рецидивов полипов. В исследовании продемонстрировано преимущество мометазона фуруата перед плацебо в снижении риска рецидивов после эндоскопической операции: в группе мометазона фуруата 200 мкг/сут рецидив регистрировался в среднем через 173 дня, в группе плацебо – через 61 день³¹. В многоцентровом исследовании пациенты с круглогодичным ринитом получали терапию мометазона фуруатом (Назонексом) в дозе 200 мкг/сут в течение 12 месяцев. На основании результатов исследования был сделан вывод, что прием Назонекса в течение длительного периода времени не только не вызывал атрофии слизистой оболочки носа, но и способствовал восстановлению ее структуры³².

В заключение Е.Л. Савлевич констатировала, что подтвержденный клинический эффект Назонекса при ПРС в сочетании с оптимальным профилем безопасности позволяет проводить длительные курсы терапии.

²⁸ Савлевич Е.Л., Хайдуков С.В., Курбачева О.М. и др. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 6. С. 731–738.

²⁹ Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Хайдуков С.В. и др. К вопросу о диагностической значимости иммунологических показателей при хроническом полипозном риносинусите // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 4–5. С. 40–45.

³⁰ Small C.B., Hernandez J., Reyes A. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116. № 6. P. 1275–1281.

³¹ Stjärne P., Mösges R., Jorissen M. et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006. Vol. 132. № 2. P. 179–185.

³² Minshall E., Ghaffar O., Cameron L. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998. Vol. 118. № 5. P. 648–654.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Подавляющее большинство пациентов, страдающих тяжелой БА, имеют сопутствующую патологию ВДП, которая негативно отражается на достижении контроля заболевания. По мнению заведующей отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессора Оксаны Михайловны КУРБАЧЕВОЙ, понимание единства происходящих процессов в слизистой оболочке ВДП и ОНП с последующим вовлечением в процесс НДП позволило сформулировать концепцию «единых дыхательных путей».

Концепция «единых дыхательных путей» подтверждает тесную взаимосвязь между заболеваниями ВДП и НДП и доказывает, что воспалительный процесс может поддерживаться за счет взаимосвязанных механизмов^{33,34}. Как известно, аллергическое эозинофильное воспаление дыхательных путей начинается с контакта аллергена со слизистой оболочкой ВДП и НДП. Преодолев ее, аллерген фрагментируется в антигенпрезентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются Th₂-клеткам.

В свою очередь Th₂-клетки продуцируют ряд лимфокинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, с помощью которых затем передается необходимый

Тяжелая бронхиальная астма и патология носа

сигнал для В-клетки к индукции IgE. Образовавшийся аллергенспецифический IgE фиксируется на поверхности эффекторной клетки. При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов, следствием которых становится секреция медиаторов.

Медиаторы, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют патофизиологическую фазу atopической реакции, что проявляется клиническими симптомами со стороны носа и бронхов. Принято считать, что изменения в клеточном составе за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th₂-клеток и активности тучных клеток имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа и бронхов. На таком фоне последующие взаимодействия вызывают более выраженные симптомы. У пациентов с БА очень быстро формируется бронхоконстрикция, которая впоследствии обуславливает бронхоспазм.

У больных истинной БА имеет место и неаллергическое эозинофильное воспаление. Около пяти лет назад появилась информация, что в механизме развития воспаления при БА помимо Т-хелперов 2-го типа участвуют клетки, относящиеся к клеткам врожденного иммунитета 2-го типа и способные вырабатывать те же интерлейкины, которые вырабатывают Т-хелперы 2-го типа при аллергической реакции.

Эти клетки, получив сигнал к активации, способны вырабатывать огромное количество ИЛ-5 и привлекать в зону воспаления те же эозинофилы в еще большем количестве, чем при аллергическом воспалении. Врожденные клетки иммунитета 2-го типа вырабатывают ИЛ-13 и обеспечивают необратимые процессы ремоделирования

и гипертрофии гладкомышечной ткани. Данные клетки способны послать сигнал на эпителиальные клетки и обеспечить дополнительную продукцию слизи бокаловидными клетками, оказав дополнительный бронхоконстрикторный эффект.

Эпителиальный барьер ВДП и НДП может отреагировать и на контакт с повреждающими веществами (микроорганизмами, вирусами, поллютантами, табачным дымом) активацией и выработкой каскада интерлейкинов. ИЛ-25, ИЛ-33 и тимический стромальный лимфоэтин вырабатываются эпителиальными клетками как при повреждении, так и при воздействии истинного аллергена. Поэтому сегодня механизм воспаления в респираторном тракте у пациента с atopической и неатопической эозинофильной БА трактуется как «Т2 тип БА к Т-клеткам 2-го типа»³⁵.

Взаимосвязь atopии и полипозного риносинусита при БА обсуждается давно. Роль IgE-зависимой аллергической реакции в патогенезе ПРС достоверно не доказана, несмотря на большое количество опубликованных работ на эту тему. При аллергологическом обследовании пациентов с ПРС позитивные тесты выявляются в 50–84% случаев. При этом 60% пациентов полисенсibilизированы. Вместе с тем в период цветения у таких больных не наблюдается достоверно значимого повышения частоты рецидивов хронического синусита, что ставит под сомнение причинно-следственную связь аллергии и ПРС.

У больных БА частота ПРС значительно выше, чем в общей популяции, – 7–15%. В то же время у пациентов с ПРС астма диагностируется в 29–70% случаев. Компьютерная томография позволяет установить изменения в ОНП практически у 100% больных стероидозависимой БА. При сочетании ПРС и БА наблюдаются взаимное

³³ Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Принципы щадящей эндоназальной хирургии. Учебное пособие для врачей. М., 1991.

³⁴ Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

³⁵ Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. et al. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma // Nat. Med. 2013. Vol. 19. № 8. P. 977–979.

20 лет Назонекс® СИНГУЛЯР®**

Назонекс®

(мометазон фуроат)



СИНГУЛЯР®

(оригинальный монтелукаст)

- ◆ Хорошая переносимость терапии^{2,3,4}
- ◆ Высокая приверженность к терапии^{5,6}



ВАШ СОЮЗНИК И ЭКСПЕРТ В БОРЬБЕ С ВОСПАЛЕНИЕМ

Устраняет заложенность и другие симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух при¹⁻⁴:

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



ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 2-Х ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА¹

- 1** таблетка в день
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ



Аллергический ринит (АР)

- ✓ Купирование дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного АР

Бронхиальная астма (БА)

- ✓ Профилактика и длительное лечение БА, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания
- ✓ Лечение БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте
- ✓ Предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой

Ключевая информация по безопасности НАЗОНЕКС®.

Противопоказания: гиперчувствительность к какому-либо веществу в составе препарата, недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой – до заживления раны, детский возраст (при сезонном и круглогодичном аллергическом рините – до 2 лет, при остром или обострении хронического синусита – до 12, при полипозе – до 18 лет) в связи с отсутствием данных. **С осторожностью:** туберкулез респираторного тракта, нелеченная грибковая, бактериальная, системная вирусная инфекция или Herpes simplex с поражением глаз, нелеченная местная инфекция с вовлечением слизистой носовой полости. **Основные побочные эффекты:** головная боль, носовые кровотечения, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, ощущение жжения или раздражения в носу, чихание, раздражение слизистой оболочки носа, изъязвление слизистой оболочки носа. У детей: носовые кровотечения, раздражение слизистой оболочки носа, чихание, головная боль; редко – реакции гиперчувствительности немедленного типа (бронхоспазм, одышка), очень редко – анафилаксия, ангионевротический отек, нарушения вкуса и обоняния.

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Clin Immunol Int 2007;19:50-53. 3. Small at al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005; vol 116(6): 1275-81 4. Stjærne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. EAACJ, 2008. Регистрационный номер – ПН014744/01

* <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020762>
** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020829>

Перед назначением/применением любых препаратов, упоминающихся в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми производителями. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкциях по применению.

Ключевая информация по безопасности СИНГУЛЯР®.

Противопоказания: Возраст пациентов младше указанного в инструкции для каждой из доз. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, фенилкетонурия (для жевательных таблеток 4 и 5 мг, содержит аспартам), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 10 мг, содержит лактозу моногидрат). **Особые указания:** СИНГУЛЯР® следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СИНГУЛЯР® в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные ГКС. **Побочные эффекты:** В целом СИНГУЛЯР® хорошо переносится. Общая частота побочных эффектов при лечении СИНГУЛЯРом сопоставима с плацебо. У пациентов, принимавших препарат СИНГУЛЯР®, были описаны психоневрологические нарушения: агрессия, агрессивное поведение, враждебность, тревожность, депрессия, нарушения сна, суицидальные мысли и поведение и т. д. Связь развития этих симптомов с приемом препарата до конца не установлена. В случае появления подобных симптомов необходимо сообщить лечащему врачу.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сингуляр® 4,5 и 10 мг. 2. Zhang H.P. et al. Allergy Asthma Proc 35:278-287. 3. Greiner A.N. et al. Lancet. 2011; 378:2112-22. 4. Bisgaard H. et al. Pediatr Pulmonol. 2009; 44: 568-579. 5. Maspero J.F. et al. Curr Med Res Opin 2001; 17 (2): 96-104. 6. Mdivor RA et al. Can Respir J 2009;16 (Suppl 1):1A-16A.



ООО «МСД Фармасьютикалс», 119021, Россия, г. Москва, ул. Тимуров Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов». Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94. www.msdr.ru RESP-1227171-0073; 08-2018



Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

утяжеление этих заболеваний, увеличение количества и выраженности симптомов со стороны ВДП и НДП, что в совокупности снижает качество жизни пациентов и усложняет поиск эффективных лечебных мероприятий. Восстановление нормального носового дыхания с контролем воспалительных реакций в полости носа и пазух – одно из условий эффективной терапии БА. Именно единый подход к лечению БА, АР, полипозного синусита определяет успех терапии.

Несмотря на особенности лечения каждого заболевания, существуют основные группы противовоспалительных лекарственных препаратов для лечения БА и патологии ВДП^{36–38}. К ним относятся ГКС, в том числе системные, наиболее оправданные при тяжелых формах течения заболевания, а также ИнГКС, которые эффективны при патологии ВДП и помогают больным БА с патологией носа в достижении контроля астмы. Препаратом выбора среди ИнГКС считается мометазона фуоат, в частности Назонекс.

В группу основных противовоспалительных лекарственных средств для лечения БА и патологии ВДП также входят АЛТР и моноклональные антитела. В 2018 г. в «Российском аллергологическом журнале» был опубликован согласительный документ ЛИРА (Лейкотриены И Ринит Аллергический), в котором четко обозначено место антилейкотриеновых препаратов в схеме лечения АР независимо от классификации и формы ринита. Согласно документу, антилейкотриеновые препараты (препарат Сингуляр) представлены в качестве препаратов первых трех ступеней контроля симптомов АР как в виде монотерапии, так и в комбинации с ИнГКС. В согласительном документе ЛИРА указано, что установить диагноз АР на основании анамнеза, жалоб, клинической картины и назначить лечение может лечащий врач любой специ-

альности (педиатр, терапевт, оториноларинголог, аллерголог-иммунолог и др.). Если контроль заболевания не достигнут в течение 1,5–2 недель, рекомендуется направить больного к оториноларингологу или аллергологу для подтверждения или исключения диагноза АР.

Монтелукаст показан при любой степени тяжести АР. Он может назначаться в качестве монотерапии больным АР в сочетании с интермиттирующей или легкой персистирующей БА, пациентам с АР в сочетании с гиперреактивностью бронхов, а также при непереносимости ИнГКС и/или АГП.

При лечении сезонного АР возможно применение АЛТР или АГП per os, а также их комбинации. При лечении круглогодичного АР антилейкотриеновые препараты имеют преимущество у пациентов с ночными симптомами и назальной обструкцией. В случае среднетяжелого и тяжелого АР применяются ИнГКС, а при их недостаточной эффективности – комбинированная терапия ИнГКС с антилейкотриеновыми препаратами или АГП per os/АГП интраназально.

Какова продолжительность лечения АЛТР? При сезонном АР монтелукаст (Сингуляр®) показан на период контакта с аллергеном, сенсибилизация к которому доказана. Длительность лечения – от одного до трех месяцев и более. В инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата монтелукаст (Сингуляр®) ограничений по длительности терапии при АР не предусмотрено.

Затронув тему хирургического лечения патологии носа при БА, профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что на сегодняшний день данных о негативном влиянии на течение БА хирургических вмешательств в полости носа нет. Более того, обычно пациенты после операции отмечают значительное улучшение не только носового дыхания, но и общего состояния.

Не следует забывать и о респираторных заболеваниях, ассоциированных с гиперчувствительностью к аспирину или нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Как правило, заболевание стартует у лиц в возрасте 30–40 лет, чаще у женщин. Гиперчувствительность к аспирину/НПВП проявляется заложенностью носа, ринитом, аносмией, полипозом носа и ОНП, провоцирует обострение ринита/астмы и встречается у 5–20% взрослых больных БА и у 20–40% больных БА в сочетании с хроническим риносинуситом и полипозом носа³⁹. Диагностика гиперчувствительности к аспирину предусматривает проведение теста торможения естественной миграции лейкоцитов и подъязычных провокационных проб. Золотым стандартом остаются провокационные тесты при пероральном приеме.

Заключение

Сочетание АР, ПРС и БА приводит к утяжелению этих заболеваний, увеличению частоты и выраженности клинических симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей, что существенно снижает качество жизни пациентов. Только единый междисциплинарный подход к лечению патологии ВДП и БА определяет успех терапии. ИнГКС (мометазона фуоат) и антилейкотриеновый препарат (Сингуляр®) относятся к основным противовоспалительным лекарственным средствам для лечения пациентов с АР, ПРС и БА и включены во все клинические рекомендации. Терапия АР и ПРС монтелукастом (Сингуляр) и мометазона фуоатом (Назонексом) приводит к редукции симптомов ринита, полипозного синусита, БА, тем самым способствуя улучшению контроля БА и сокращению потребности в бронхолитических препаратах. ●

³⁶ Global Strategy for Asthma Management and Prevention // www.ginasthma.org.

³⁷ Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists // Rhinology. 2012. Vol. 50. № 1. P. 1–12.

³⁸ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М., 2013.

³⁹ Hedman J., Kaprio J., Poussa T., Nieminen M.M. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study // Int. J. Epidemiol. 1999. Vol. 28. № 4. P. 717–722.