

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

20
2013

*аллергология
и иммунология № 1*

Актуальное интервью

Профессор Н.М. НЕНАШЕВА
о персонифицированном подходе к лечению
больных аллергическими заболеваниями

Клинические исследования

Омализумаб в лечении персистирующей
аллергической бронхиальной астмы тяжелого
течения у детей и подростков

Обзор

Международные рекомендации
по брадикининовым ангиоотекам

Лекции для врачей

Локальный аллергический ринит
Эозинофильный тип астмы:
фокус на мометазона фуоат
Как подобрать местный анестетик

Медицинский форум

XII Международный конгресс
«Современные проблемы иммунологии,
аллергологии и иммунофармакологии»



**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) и/или 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, симптомами которых ранее подавлялись системной ГКС терапией. В этот период у некоторых пациентов возможно появление признаков отмены системных ГКС, включая боль в мышцах и/или суставов, 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 большими 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 крипов 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.



Эффективная
фармакотерапия. 20/2013.
Аллергология
и иммунология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

докт. мед. наук, проф. Н.М. НЕНАШЕВА

Редакционный совет направления

«Аллергология и иммунология»:

Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,

Л.А. ГОРЯЧКИНА, О.С. ДРОБИК,

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА,

О.М. КУРБАЧЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА,

В.А. РЕВЯКИНА, Ю.С. СМОЛКИН,

Г.Д. ТАРАСОВА, Е.П. ТЕРЕХОВА,

Д.С. ФОМИНА, Р.М. ХАИТОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»
А. СЕНИЧКИН

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

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Журналисты С. ЕВСТАФЬЕВА, А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их
фрагментов возможно только с письменного
разрешения редакции журнала. Мнение редакции
может не совпадать с мнением авторов.

**Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.**

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Люди. События. Даты.

- Профессор Н.М. НЕНАШЕВА:
«Фенотипспецифическая терапия позволит оптимизировать
лечение пациентов с аллергическими заболеваниями» 4

Аллергический ринит

- Н.М. НЕНАШЕВА
Локальный аллергический ринит: миф или реальность? 8
- В.А. РЕВЯКИНА
Немедикаментозные методы защиты у детей с поллинозом 16

Бронхиальная астма

- Т.В. КУЛИЧЕНКО, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, О.Ф. ЛУКИНА,
Е.А. ВИШНЕВА, А.А. АЛЕКСЕЕВА
Анти-IgE-терапия у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой
бронхиальной астмой 22
- Д.С. ФОМИНА
Ингаляционные глюкокортикостероиды с минимальными побочными
эффектами и максимальным противовоспалительным действием –
залог успеха терапии бронхиальной астмы на современном этапе 30

Обзор

- О.С. ДРОБИК
Международные рекомендации по диагностике и лечению
наследственных и приобретенных ангиоотеков 34

Лекции для врачей

- Е.В. ПЕРЕДКОВА
Непереносимость местных анестетиков. Алгоритм выбора препарата 44

Медицинский форум

- XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии,
аллергологии и иммунофармакологии»*
- Симпозиум-дебаты компании MSD*
Многоликая бронхиальная астма: стандарты и творчество 52
- Сателлитный симпозиум компании «ЭГИС»*
Многоликая аллергия 58
- Симпозиум компании «Такеда»*
Бронхиальная астма – все ли проблемы решены? 68

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

Scientific editor of the issue

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

Editorial Council

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

O.S. DROBIK, D.S. FOMINA,

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

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

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

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

Ye.P. TEREKHOVA, A.V. YEMELYANOV

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

1redaktor@webmed.ru

Contents

Spotlight interview

- Professor N.M. NENASHEVA: 'Phenotype-specific therapy for optimal treatment of patients with allergic disorders' 4

Allergic rhinitis

- N.M. NENASHEVA
Local allergic rhinitis: myth or reality? 8
- V.A. REVYAKINA
Non-drug protective measures in pediatric patients with pollen allergy 16

Bronchial asthma

- T.V. KULICHENKO, L.S. NAMAZOVA-BARANOVA, O.F. LUKINA,
Ye.A. VISHNEVA, A.A. ALEKSEYEVA
Anti-IgE agents in children and adolescents with severe uncontrolled asthma 22
- D.S. FOMINA
Inhaled corticosteroids with minimal adverse effects and maximal
anti-inflammatory activity for the successful up-to-date treatment of asthma 30

Review

- O.S. DROBIK
International guidelines for the diagnosis and management
of hereditary and acquired angioedema 34

Clinical lecture

- Ye.V. PEREDKOVA
Local anesthetics intolerance. How to prevent 44

Medical forum

- XII International Congress 'Modern problems of immunology, allergology
and immunopharmacology'*
- MSD Symposium-debates 'Multifaceted bronchial asthma:
standards and creativity' 52
- EGIC Satellite Symposium 'The many faces of allergy' 58
- Takeda Company Symposium 'Bronchial asthma –
are all the problems solved?' 68



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе
**XXIII Национального Конгресса
по болезням органов дыхания**

Конгресс состоится в г. Казань
с 22 по 25 октября 2013 г.

Организаторы конгресса: Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2013 год. Приказ Минздрава России от 26 февраля 2013 г. № 93)

Место проведения
420061, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Н.Ершова, д.1а,
ГТРК «Корстон»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, научные руководители, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса – профессор Невзорова В.А., вице-президент – профессор Визель А.А.

Научная программа конгресса

Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи. Эпидемиология заболеваний органов дыхания. Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания. Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети. Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания. Орфанные заболевания. Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия,

медианоскопия, новые рекомендации по плевральной пункции, криотерапия. Профессиональные заболевания легких. Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания. Легочная гипертензия. Функциональные методы диагностики: Кардиореспираторные нагрузочные тесты: клинические примеры. Морфология для клиницистов. Рак легких: современные рекомендации по диагностике и показания к методам лечения. Медицина сна. Образовательные программы в пульмонологии. Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

**Заявки на участие в научной программе – pulmo2012@mail.ru, ropulmo@mail.ru
тел. 8 (495) 940-6341, www.pulmonology.ru (правила оформления заявки размещены на сайте)**

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.pulmonology.ru не позднее 30.08.2013 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором), необходимо до 25 сентября 2013 г. прислать по e-mail: ropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС. Регистрационный взнос до 1 августа 2013 г. составляет 2000 рублей, после 1 августа – 2500 рублей.

Регистрационный взнос для действующих членов Российского респираторного общества до 1 августа 2013 г. составляет 1000 рублей, после 1 августа – 2000 рублей.

Регистрационный взнос для студентов и ординаторов до 1 августа 2013 г. составляет 500 рублей, после 1 августа – 900 рублей.

Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса.

По вопросам регистрации:
regpulmo@yandex.ru, тел. (843) 526-5332

Для бронирования номеров:
congress-2013@mail.ru,
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 917 269-6753

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать до 5 октября 2013 г. по e-mail: pulmo2012@mail.ru.

Постер представляется на русском языке. Правила оформления постеров размещены на сайте www.pulmonology.ru.

ВЫСТАВКА В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимаются до 1.10.2013 г. тел.: (495) 430-56-49, 8 916 465-1906, expopulmo@mail.ru





Профессор Н.М. НЕНАШЕВА: «Фенотипспецифическая терапия позволит оптимизировать лечение пациентов с аллергическими заболеваниями»



Об уровне профессиональной компетенции отечественных аллергологов-иммунологов, о наиболее актуальных проблемах их практической деятельности, о персонализированном подходе к лечению больных аллергическими заболеваниями и многом другом с корреспондентом журнала «Эффективная фармакотерапия» беседует доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России Наталья Михайловна НЕНАШЕВА.

– По роду своей профессиональной деятельности Вы имеете уникальную возможность регулярно общаться с аллергологами-иммунологами из разных регионов России. Как Вы оцениваете уровень их подготовки?

– Кафедра клинической аллергологии РМАПО, являясь одним из старейших центров по обучению врачей аллергологов-иммунологов в системе дополнительного и послевузовского образования, уже 40 лет вносит свой вклад в совершенствование теоретических и практических навыков специалистов. Вот и сегодня на нашей кафедре, возглавляемой профессором Людмилой Александровной Горячкиной, к ученикам и последователям которой я себя с гордостью причисляю, проводится сертификационный цикл для 40 врачей аллергологов-иммунологов со всей страны.

Отмечу, что уровень профессиональной компетенции отечественных аллергологов-иммунологов очень высокий. Впрочем, по сравнению с врачами других специальностей аллергологи-иммунологи всегда отличались высоким уровнем подготовки. Дело в том, что без качественных и глубоких теоретических знаний иммунологических основ аллергических реакций клинический аллерголог состояться не может. Очень часто нам приходится заниматься диагностикой наиболее сложных и нетипичных случаев, которые ставят в тупик терапевтов, педиатров, дерматологов, гастроэнтерологов, оториноларингологов или

врачей других специальностей. Аллерголог-иммунолог зачастую играет роль следователя, выясняя причину той или иной болезни или какой-то непонятной, «странной» реакции организма. Чтобы провести дифференциальную диагностику и поставить окончательный диагноз, необходимо обладать знаниями не только в области аллергологии и иммунологии, но и иметь представления о широком спектре сопутствующих заболеваний, то есть быть хорошим терапевтом, неплохим оториноларингологом, дерматологом, гастроэнтерологом. Все это делает врачей аллергологов-иммунологов уникальными специалистами.

– Однако сейчас существует возможность стать аллергологом-иммунологом буквально за 4–6 месяцев...

– Владеть качественно и глубоко всеми необходимыми знаниями в столь сложной области, как аллергология и иммунология, за 4–6 месяцев первичной специализации невозможно, поэтому наша кафедра несколько лет тому назад отказалась проводить первичную специализацию. Полноценным специалистом можно стать только после окончания двухгодичной клинической ординатуры, которая есть и на нашей кафедре. В течение двух лет ординатор имеет возможность получить теоретическую подготовку, а также под руководством сотрудников кафедры осуществлять практическую деятельность, работая врачом-аллергологом. Сер-



Актуальное интервью

тификат специалиста он получает лишь по окончании двухгодичной ординатуры.

– Педиатр, терапевт, ЛОР-врач, дерматолог, гастроэнтеролог – именно к ним первым приходит пациент с аллергическими заболеваниями. Какие неверные назначения врачей других специальностей приводят к развитию и усугублению аллергических заболеваний?

– Это замечательно, если терапевт, педиатр либо врач другой специальности имеет хоть какое-то представление об аллергических заболеваниях и может своевременно направить пациента к аллергологу. Лечением аллергических болезней, безусловно, должен заниматься врач-аллерголог, который, прежде всего, попытается поставить правильный диагноз, выявить аллерген и приложить все усилия, чтобы его элиминировать. Ведь зачастую, например, при пищевой аллергии, когда аллергеном выступает продукт питания, или при медикаментозной аллергии, когда аллергеном является лекарственное вещество, достаточно его удалить из рациона питания или схемы лечения, чтобы пациент выздоровел.

К сожалению, врачи других специальностей, а иногда и начинающие аллергологи, считая, что аллергические болезни, за исключением астмы, вылечить несложно, начинают лечить симптомы, которые расценивают как аллергические. Возьмем, к примеру, такой симптом, как крапивница. Крапивница – это синдромное понятие, она может возникать в качестве симптома на фоне самых разных хронических, аутоиммунных заболеваний и лишь в небольшом проценте случаев – как истинная аллергия. Но педиатр или терапевт, не выявив истинной причины крапивницы, смело назначает пациенту антигистаминные препараты, да еще первого поколения, седативные, руководствуясь тем, что они давно представлены на рынке и стоят относительно дешево. Порой па-

циент принимает такие препараты месяцами. В результате у ребенка на фоне такой терапии нарушаются когнитивные функции.

Очень часто врачи, вместо того чтобы направить больного аллергическим ринитом к специалисту, начинают лечить ринит деконгестантами. Терапия сосудосуживающими препаратами при аллергическом рините противопоказана и приводит к целому ряду осложнений. Нередко больной приходит за помощью к нам, аллергологам, уже с аллергическим ринитом, осложненным медикаментозным ринитом, который требует длительного лечения интраназальными глюкокортикостероидами.

– По клиническим признакам можно распознать лишь инфекционный ринит, в частности вирусный, поскольку он острый и короткий – проходит через 5–7 дней. В остальных случаях пациента нужно направлять к аллергологу?

– В случае хронического ринита дифференцировать аллергический ринит от неинфекционного неаллергического, фенотипов которого очень много, – задача аллерголога-иммунолога, потому что единственным методом, который позволяет верифицировать аллергический ринит, является обследование с помощью кожных проб и/или специальных лабораторных тестов. Если, проведя все этапы аллергологического обследования, мы не выявим аллерген, тогда совместно с оториноларингологами будем искать причину заболевания и рассматривать его как один из видов, фенотипов, неинфекционного неаллергического ринита. А их много – это может быть идиопатический, гормональный ринит, ринит, вызванный пищей, физической нагрузкой, атрофический ринит и прочие.

– С какими типичными ошибками в диагностике астмы придется сталкиваться врачу-аллергологу?

– К сожалению, врачи других специальностей бронхообструктивный синдром, который является проявлением бронхиальной астмы, часто расценивают как «астматический бронхит», «обструктивный бронхит», хотя таких диагнозов просто не существует. Врач, поставив, мягко говоря, некорректный диагноз, начинает лечить пациента от так называемого обструктивного бронхита, назначая ему вместо базисной противовоспалительной терапии бронхолитические препараты. При этом врач забывает об уже ставшем аксиомой принципе, согласно которому «все, что сопровождается свистящими хрипами у детей, подростков, взрослых или пожилых людей, надо рассматривать как бронхиальную астму, пока не будет доказано обратное». Иными словами, если симптомы дыхательного дискомфорта сопровождаются свистящими хрипами, а свистящие хрипы – это один из главных симптомов бронхоспазма, бронхообструкции, то в первую очередь надо предположить наличие бронхиальной астмы. Необходимо провести специфическое аллергологическое обследование, потому что в большинстве случаев астма имеет аллергический характер, а также целый ряд функциональных тестов. Если результаты обследования отрицают наличие функциональных и аллергических нарушений, необходимо искать другие причины бронхообструкции.

– Модернизация здравоохранения предполагает переход на персонализированную медицину. Что это означает для аллергологов-иммунологов?

– В отечественной медицине всегда культивировался индивидуальный подход к лечению больного. Недаром великий русский врач Матвей Яковлевич Мудров еще в XIX веке говорил, что «лечить нужно не болезнь, а больного». Сегодня персонализированная медицина – это стратегия диагностики,

аллергология и иммунология



Актуальное интервью

Сегодня каждый второй больной имеет неконтролируемую астму, а фенотипспецифическая терапия будет способствовать оптимизации контроля заболевания. Именно поэтому выявление фенотипов – насущная потребность сегодняшнего дня.

лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма. Мы находимся в самом начале пути персонализированной медицины. До того как индивидуализированный подход будет внедрен в практику, необходимо реализовать множество условий: создать электронную историю болезни, генетический паспорт пациента, разработать индивидуальный план здоровья для каждого пациента, обеспечить адекватный доступ врача к принятию решений, доступность результатов клинических исследований. Важно понимать, что персонализированная медицина вовсе не означает, что лекарственные препараты, методы диагностики и лечения будут создаваться буквально для каждого пациента.

– В чем тогда заключается суть индивидуализированного подхода?

– Мы должны выделять эндотипы болезней, вычленив группы, субгруппы, кластеры или фенотипы больных, которые будут оптимально отвечать на тот или иной вид терапии, лекарственный препарат. Так, фенотипы бронхиальной астмы различаются в зависимости от этиологических факторов, триггеров, характера течения и, самое главное, от ответа на терапию. В частности, в отдельный фенотип выделяют бронхиальную астму курильщиков. Табакокурение, как ни странно, широко распространено среди пациентов с астмой – считается, что от 25 до 35% больных

астмой курят. Препаратами первой линии в терапии астмы являются ингаляционные глюкокортикостероиды, и большинство пациентов с бронхиальной астмой хорошо на них отвечают. Однако курящие пациенты с астмой либо вовсе не отвечают на терапию топическими глюкокортикостероидами, либо ответ на терапию у них существенно снижен. Следовательно, для активно курящих пациентов с астмой нужно подобрать другой вид лечения. Проведены исследования, результаты которых доказывают, что эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов не зависит от статуса курения. А значит, курящим больным астмой нужно назначать комбинированную терапию ингаляционным глюкокортикостероидом и монтелукастом либо ингаляционный глюкокортикостероид в сочетании с длительно действующим бета-агонистом или теофиллином. Это поможет усилить действие стероидов и преодолеть стероидную резистентность.

Еще один интересный фенотип – астма в сочетании с ожирением. Оказывается, у пациентов, страдающих ожирением и астмой, также отмечается извращенный ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды – по мере увеличения индекса массы тела у них снижается ответ на терапию стероидами. Уже есть результаты пилотных исследований, которые показывают, что ответ на терапию антагонистами лейкотриеновых рецепторов не зависит от индекса массы тела. Монтелукаст равно эффективен и у пациентов с нормальным весом, и у пациентов с повышенным весом, и у пациентов с ожирением. Возможно, при ведении этих больных следует сделать акцент на антагонистах лейкотриеновых рецепторов, а не ингаляционных глюкокортикостероидах, либо на сочетании этих препаратов. Собственно, такой подход к лечению пациентов с бронхиальной астмой и называется фенотипспецифическим.

– Таким образом, фенотипспецифическая терапия может уже в самое ближайшее время стать самым эффективным и востребованным методом лечения?

– Мы уже ею пользуемся. Примером фенотипспецифической терапии, которая применяется с 1911 г., является аллергенспецифическая иммунотерапия. Она эффективна только при фенотипе атопической бронхиальной астмы легкой, среднетяжелой, контролируемой, сопровождающейся небольшим спектром сенсibilизации.

Примером фенотипспецифической терапии является и применение биологических молекул. Пока в арсенале аллерголога-иммунолога есть только одна биологическая молекула – моноклональные антитела против иммуноглобулинов класса E (IgE) – омализумаб. Однако буквально в ближайшее время мы ожидаем прихода в клиническую практику целого ряда биологических молекул. Как известно, многие из них проходят третью фазу клинических исследований – это моноклональные антитела против интерлейкина (ИЛ) 5 и моноклональные антитела против ИЛ-13. Мы знаем, что терапия именно биологическими активными молекулами требует обязательного вычленения фенотипа заболевания. Так, например, омализумаб эффективен только при IgE-обусловленной бронхиальной астме. Применение моноклональных антител против ИЛ-5 и ИЛ-13 будет эффективно только при фенотипе эозинофильной бронхиальной астмы, резистентной, тяжелой бронхиальной астмы.

Сегодня каждый второй больной имеет неконтролируемую астму, а фенотипспецифическая терапия будет способствовать оптимизации контроля заболевания. Именно поэтому выявление фенотипов – насущная потребность сегодняшнего дня. В конечном итоге это позволит повысить качество жизни наших пациентов.

Беседовала С. Евстафьева



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной научно-практической конференции с международным участием

V ПЛУЖНИКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Общие вопросы диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов и челюстно-лицевой области

КОНФЕРЕНЦИЯ СОСТОИТСЯ

11-12 СЕНТЯБРЯ 2013 Г. В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Место проведения - гостиница «Санкт-Петербург»
(Пироговская наб., д. 5/2)

Участие в качестве слушателя бесплатное!

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Конференция проходит под эгидой Международной Академии Оториноларингологии-Хирургии Головы и Шеи (IAO-HNS)

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Современные методы диагностики и терапии заболеваний ЛОР-органов
- Хирургические методы лечения заболеваний и повреждений головы и шеи
- Осложнения после хирургических вмешательств
- Хронические заболевания ЛОР-органов
- Детская оториноларингология
- Вопросы профилактики
- Онкология ЛОР-органов
- Аллергология и иммунология в оториноларингологии



Технический комитет: МОО «Человек и его здоровье», Санкт-Петербург
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57

www.congress-ph.ru, e-mail: ph@peterlink.ru

**ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
кафедра
клинической
аллергологии

Локальный аллергический ринит: миф или реальность?

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

Локальный аллергический ринит (ЛАР) является формой аллергического ринита (АР) с типичными клиническими симптомами и данными анамнеза, но отрицательными результатами кожных проб и отсутствием специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови. Основу патогенеза ЛАР составляет локальная (в слизистой оболочке носа) гиперпродукция IgE-антител к круглогодичным и сезонным аллергенам. Назальный провокационный тест с аллергеном и определение специфических IgE в носу составляют основу диагностики ЛАР. Интраназальные глюкокортикостероиды – самые эффективные препараты для лечения всех форм АР. Современные формы топических глюкокортикостероидов, в частности мометазона фууроат (Назонекс®), хорошо переносятся больными и могут длительно использоваться в качестве базисной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АР без риска угнетения мукоцилиарного транспорта, развития атрофии слизистой оболочки носа и других нежелательных побочных эффектов.

Ключевые слова: *аллергический ринит, локальный аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, мометазона фууроат*

Ринит – самое распространенное заболевание человека, хорошо известное буквально каждому, поскольку не реже одного раза в год большая часть населения планеты переносит такое острое заболевание, как инфекционный вирусный ринит продолжительностью 7–10 дней.

Хроническим ринитом, в отличие от острого, страдает около 20% популяции [1]. Хронический ринит может быть инфекционным, аллергическим (АР) и неинфекционным/неаллергическим. Кроме того, как показано на рис. 1, эти формы ринита могут сочетаться [2]. Считается, что соотношение

аллергического и неаллергического ринита составляет 50 × 50 [3]. Однако выявление локальной формы АР может изменить это соотношение в пользу АР.

АР встречается практически во всех странах мира, им страдают от 15 до 40% населения во всех возрастных группах [4]. АР не относится к числу тяжелых заболеваний, тем не менее он существенно снижает качество жизни больных, провоцирует нарушения сна, ограничивает возможности при обучении и профессиональной деятельности [5]. Важность проблемы АР обусловлена также его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит [4].

Традиционно диагноз АР основывается на данных анамнеза и результатах специфического аллергологического обследования: положительных кожных тестах с аллергенами и/или выявлении специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови. Ринит считается неаллергическим, если результаты кожного тестирования или лабораторных тестов на определение IgE отрицательны.



В 1975 г. К.Г. Huggins и J. Brostoff впервые выдвинули концепцию локальной продукции IgE-антител в слизистой оболочке носа у больных ринитом при отрицательном результате кожных проб с аллергенами [6]. Дальнейшие исследования подтвердили эту гипотезу: IgE были выявлены в слизистой оболочке носа у больных с неаллергическим и аллергическим ринитом. Одно из названий этого состояния – «энтопия» – указывало на местный назальный IgE-обусловленный ответ на аллерген без признаков системной атопии, то есть системного IgE-ответа [7]. Отметим, что отечественные ученые, занимавшиеся изучением аллергических болезней в лаборатории А.Д. Адо, выделяли такую форму АР еще в 60-х гг. прошлого века и называли его изолированным АР. Более того, они также выделяли изолированную форму бронхиальной астмы, в частности пыльцевой. При этих формах заболевания у пациентов не воспроизводились кожные пробы, но провокационный назальный тест был положительным. Несмотря на то что в то время не представлялось возможным определение специфических IgE в сыворотке крови и назальном содержимом, да и IgE был открыт не так давно – только в 1967 г., предположение о существовании локальной формы АР и бронхиальной астмы отечественные исследователи высказали одними из первых [8].

Определение понятия «локальный аллергический ринит»

Локальный аллергический ринит (ЛАР) – заболевание, характеризующееся локальной (в слизистой оболочке носа) гиперпродукцией IgE против круглогодичных и сезонных аллергенов, Th₂-профилем воспаления в слизистой оболочке носа в ответ на аллергенный стимул, отсутствием специфических IgE в сыворотке крови и отрицательными результатами кожных проб с аллергенами, при этом заболевание проявляется типичными симптомами АР [9].

Существует много видов неаллергических/неинфекционных ринитов:

- гормональный;
- медикаментозный;
- неаллергический эозинофильный;
- ринит, индуцированный пищей;
- ирритантный;
- атрофический;
- эмоциональный;
- идиопатический.

Как видно по перечисленным выше формам, неинфекционные/неаллергические риниты представляют собой гетерогенную группу. Определенный вид такого ринита достаточно сложно верифицировать, так как не существует стандартизованных методов диагностики, и в большинстве случаев истинная причина ринита остается неизвестной. Чаще всего ставится диагноз «идиопатический» или «вазомоторный ринит». Как правило, диагноз неаллергического/неинфекционного ринита выставляется при отрицательных результатах специфического аллергологического обследования, однако за последнее десятилетие несколько исследований продемонстрировали, что у существенной части таких пациентов отмечается положительный результат назального провокационного теста с аллергеном клеща домашней пыли, пыльцы злаковых трав и оливы [10, 11], и в нескольких исследованиях была выявлена локальная (назальная) продукция специфических IgE [10–13]. Следовательно, речь идет о наличии ЛАР у категории больных, ранее расценивавшихся как пациенты с вазомоторным/идиопатическим ринитом.

Эпидемиология и патофизиология ЛАР

Истинная распространенность ЛАР в настоящее время неизвестна. Так, в нашей стране вовсе отсутствуют данные о распространенности ЛАР, хотя отдельные клинические наблюдения свидетельствуют о его наличии. Нет достоверных данных о наличии и рас-



Рис. 1. Виды хронического ринита

пространенности ЛАР у детей [9]. Тем не менее проведенные исследования свидетельствуют о том, что у больных с симптомами ринита и отрицательными результатами специфического аллергологического обследования эта форма АР может быть представлена в 47–62,5% случаев, при этом у большей части этих пациентов ранее был диагностирован идиопатический или неаллергический эозинофильный ринит [10, 11, 14, 15].

Не ясно также, является ли ЛАР уникальным клиническим фенотипом АР или начальной стадией классического фенотипа АР. Высказываются предположения, что ЛАР лишь проявление легкой формы ринита, хорошо отвечающей на фармакотерапию. Не понятно, каков прогноз ЛАР в отношении астматических проявлений. Все эти вопросы требуют уточнения в многоцентровых эпидемиологических исследованиях, которые необходимо провести в различных географических регионах.

К настоящему времени продемонстрирована этиологическая значимость нескольких видов экзоаллергенов в отношении развития ЛАР. Это клещ домашней пыли, пыльца луговых трав и пыльца оливы [6, 10–15]. Способность других аллергенов индуцировать развитие ЛАР пока не изучена. Но нельзя исключить вероятность погрешностей при проведении назального провокационного теста с аллергенами (прежде всего это относится к пороговым дозам), что может приводить к гиподиагностике ЛАР.

Как упоминалось выше, локальная продукция специфических IgE, выявленная у пациентов с сим-



Мометазона фуолат (Назонекс®) уменьшает заложенность носа, а также снижает выраженность других сопровождающих АР симптомов, в том числе со стороны глаз.

птомами АР и отрицательными кожными пробами с аллергенами и отсутствием специфических IgE-антител в сыворотке, составляет основу патофизиологии ЛАР. Однако в период естественной экспозиции аллергена не у всех пациентов с ЛАР выявляются специфические IgE-антитела в слизистой оболочке носа [10, 11], что можно объяснить недостаточной чувствительностью методов определения специфических IgE-антител в назальном секрете, влиянием эффекта разведения, наличием скрытых аллергенов или иным иммунологическим (не IgE-обусловленным) механизмом.

Развитие высокочувствительных неинвазивных методов выявления специфических IgE в назальной слизистой оболочке позволит усовершенствовать диагностику ЛАР. Несколько лет назад D.G. Rowe и соавт. продемонстрировали наличие свободных легких цепей IgE в назальной слизистой оболочке и назальном секрете больных АР и неаллергическим ринитом, предположив, что они могут обуславливать немедленную аллергическую реакцию в носу с вовлечением тучных клеток [16]. Тем не менее, чтобы определить роль этих свободных цепей IgE в патогенезе ЛАР, необходимы дополнительные исследования. Исследования жидкости назального лаважа с помощью метода флоуцитометрии показало, что пациенты с ЛАР и классическим АР имеют одинаковый профиль клеточного воспаления в слизистой оболочке носа, представленный эозинофилами, базофилами, тучными клетками, CD3⁺ и CD4⁺ Т-клетками в период естественной экспозиции с аллергенами [10, 11]. Более чем у 70%

пациентов с ЛАР было выявлено высокое содержание (> 20%) эозинофилов в слизистой оболочке носа, уровень которых соответствовал неаллергическому эозинофильному риниту.

A. Wedbäck и соавт. показали, что после назального провокационного теста с аллергеном луговых трав у пациентов с ЛАР в слизистой оболочке носа отмечается активация тучных клеток, базофилов и продукция IgE. У пациентов возникла немедленный или двойной ответ после назальной провокации аллергеном, проявляющийся кроме симптомов ринита повышением уровня триптазы, эозинофильного катионного белка и IgE в назальном секрете, при этом высвобождение триптазы коррелировало с зудом в носу и чиханием. У пациентов только с немедленной реакцией отмечен повышенный уровень триптазы через 15 минут после провокации, сохранявшийся на протяжении 1 часа, тогда как у пациентов с двойным ответом был выявлен повышенный уровень триптазы через 15 минут, и он сохранялся на протяжении 6 часов после провокации аллергеном [15]. В последующем аналогичные результаты были получены и у пациентов с круглогодичным ЛАР в ответ на назальную провокацию клещом *Dermatophagoides pteronyssinus* [13]. В ходе этих двух исследований было сделано важное наблюдение: в течение первого часа после провокационного теста в слизистой оболочке носа начинается прогрессивно повышаться уровень IgE-антител, этот процесс продолжается 24 часа [13, 15]. Данный факт свидетельствует о наличии в слизистой оболочке носа персистирующей локальной продукции специфических IgE, которая существенно возрастает после аллергенного стимула.

Вместе с тем в настоящее время не ясно, имеют ли пациенты с ЛАР атопию, то есть генетическую предрасположенность к гиперпродукции специфических IgE. По данным ряда авторов, у некоторых пациентов с неаллергическим ринитом и отрицательными

результатами специфического аллергологического обследования результаты кожных и лабораторных тестов с аллергенами со временем становятся положительными [17]. Вполне вероятно, что по крайней мере у части пациентов с ЛАР со временем развивается классический АР с положительными кожными пробами на аллергены и специфическими IgE в сыворотке. В этом случае ЛАР можно считать начальной стадией АР, что согласуется с концепцией аллергического (атопического) марша. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные исследования, в котором изучалась эволюция ЛАР в процессе аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). В процессе АСИТ аллергенами луговых трав у больных ЛАР наблюдалось изменение результатов кожных проб с аллергеном трав с отрицательных на положительные. Кроме того, несмотря на клиническое улучшение симптомов ринита, у них появились специфические IgE [18].

Клиническая картина и особенности диагностики ЛАР

Пациенты с ЛАР отмечают те же симптомы ринита, что и больные с обычным классическим АР. Ринорея, чихание, зуд в носу и заложенность носа типичны для ЛАР. Эти симптомы, развивающиеся, как правило, во взрослом возрасте, могут носить круглогодичный или сезонный характер, следовательно, по отношению к ЛАР применима та же классификация, что и в случае обычного АР. В зависимости от вида аллергена ЛАР может быть круглогодичным или сезонным, а в зависимости от длительности симптомов – интермиттирующим или персистирующим. Как показывают проведенные исследования, большинство пациентов с ЛАР отмечают среднетяжелые симптомы ринита, сопровождающиеся у 25–57% больных симптомами конъюнктивита, а у 33–47% – астматическими симптомами [10, 11]. Диагностика ЛАР сопряжена с определенными трудностями, по-



сколькo существует много видов неаллергических неинфекционных ринитов, под маской которых может протекать эта форма АР. Вместе с тем ЛАР следует заподозрить, если у пациента в анамнезе есть указания на связь с экзоаллергенами, но результаты кожного и лабораторного тестирования отрицательные, что довольно четко можно проследить при сезонной аллергии, но затруднительно при круглогодичных симптомах ринита. Именно поэтому персистирующие круглогодичные симптомы ринита и отрицательные результаты традиционного специфического аллергологического обследования могут служить поводом для проведения в период ремиссии назального провокационного теста с аллергеном клеща домашней пыли и определения специфических IgE к клещу домашней пыли в назальном содержимом. На рис. 2 представлен алгоритм диагностики ЛАР, предложенный С. Rondón и соавт. [9].

Назальный провокационный тест с аллергеном и определение специфических IgE в носу составляют основу диагноза ЛАР. Исследование жидкости назального лаважа представляет собой неинвазивную методику, позволяющую оценить клеточный состав, маркеры воспаления и некоторые иммунологические показатели. Определение специфических IgE в жидкости назального лаважа, особенно после естественной или искусственной провокации аллергеном, является полезным инструментом диагностики локальной сенсibilизации. Этот диагностический тест *in vitro* имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность (22–40%), что обусловлено прежде всего эффектом разведения [10, 11]. Назальный провокационный тест с аллергеном характеризуется наибольшей чувствительностью по сравнению с определением специфических IgE, определением триптазы и эозинофильного катионного белка в назальной слизистой оболочке [10–13]. Таким образом, положительный провокационный назальный тест с ал-



Рис. 2. Алгоритм диагностики локального аллергического ринита (АР)

лергеном у пациента, имеющего соответствующие данные анамнеза и клинические проявления, позволяет диагностировать ЛАР.

Лечение ЛАР

Терапия ЛАР принципиально не отличается от лечения обычного АР и состоит из элиминационных мероприятий, направленных на сокращение контакта с причинно-значимыми аллергенами, выявленными при проведении провокационного назального теста и/или определении специфических IgE в назальном содержимом, и фармакотерапии. Отличие лечения ЛАР от классического АР заключается в отсутствии опыта проведения АСИТ при этой форме АР. Как упоминалось выше, на данный момент существуют данные лишь одного пилотного исследования, в ходе которого изучали эффективность АСИТ аллергеном луговых трав у пациентов с ЛАР, обусловленным сенсibilизацией к пыльце луговых трав [18].

Сегодня в фармакотерапии АР используются 6 основных групп лекарственных препаратов:

- пероральные и топические антигистаминные средства;
- топические и системные глюкокортикостероиды;
- стабилизаторы тучных клеток (интраназальные кромоны);
- интраназальные и оральные деконгестанты;
- интраназальные антихолинергические средства;
- антилейкотриеновые препараты.

Топические глюкокортикостероиды применяются в лечении АР с 1973 г., с тех пор как появился первый препарат этой группы – беклометазон дипропионат. В настоящее время это самая эффективная группа фармацевтических препаратов для лечения АР. На отечественном фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов топических глюкокортикостероидов для интраназального применения в виде спреев, дозированных аэрозолей, капель (таблица).

Высокая эффективность интраназальных глюкокортикостероидов при АР обусловлена их выраженным противовоспалительным действием и эффективным влия-



Таблица. Препараты интраназальных глюкокортикостероидов

Химическое название препарата	Торговое название препарата	Режим дозирования у взрослых	Режим дозирования у детей	Разрешен к применению
Беклометазона дипропионат	Насобек Ринокленил	50–100 мкг в каждую ноздрию 2–4 раза в день	50 мкг в каждую ноздрию 2–4 раза в день	С 6 лет
Будесонид	Тафен назаль Бенарин	50–100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	50–100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	Тафен назаль – с 6 лет Бенарин – с 18 лет
Флутиказона пропионат	Назарел	100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрию 1 раз в день	С 4 лет
Мометазона фуруат	Назонекс	100 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрию 1–2 раза в день	С 2 лет
Флутиказона фуруат	Авамис	55 мкг в каждую ноздрию 1 раз в день	27,5 мкг в каждую ноздрию 1 раз в день	С 2 лет

нием на все этапы патогенеза болезни. Они уменьшают количество тучных клеток и секрецию ими медиаторов аллергии, сокращают количество эозинофилов, Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса в слизистой оболочке носа, ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов, подавляют экспрессию молекул адгезии. Все эти эффекты приводят к редукции тканевого отека и нормализации носового дыхания, уменьшению секреции слизистых желез, чувствительности рецепторов слизистой оболочки носа и прекращению ринореи и чихания, подавлению специфической и неспецифической назальной гиперреактивности.

Современные формы топических глюкокортикостероидов хорошо переносятся большими и могут использоваться в качестве базисной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АР без риска угнетения мукоцилиарного транспорта и развития атрофии слизистой оболочки носа. Иногда они вызывают местные побочные эффекты: сухость в носу, образование корочек, непродолжительные носовые кровотечения, но эти осложнения не опасны и чаще всего бывают связаны с неправильной техникой использования препарата, когда струя из пульверизатора направ-

ляется в сторону перегородки носа, а не на латеральную стенку полости носа. Чтобы избежать этой ошибки, пациентам следует рекомендовать применять для распыления препарата противоположную руку, то есть для инсуффляции лекарства в правую ноздрию пользоваться левой рукой, а в левую ноздрию инсуффлировать препарат правой рукой. Современные назальные глюкокортикостероиды имеют незначительный системный эффект, обусловленный их низкой системной биодоступностью, связанной с минимальной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и практически полной трансформацией в неактивные метаболиты при первом пассаже через печень.

Наиболее современные молекулы интраназальных глюкокортикостероидов (мометазона фуруат и флутиказона фуруат) имеют системную биодоступность менее 0,1%, поэтому эти препараты могут длительно (в течение нескольких лет) использоваться в качестве базисной терапии персистирующего АР при очень незначительном риске развития системных побочных эффектов, в том числе угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Следует особо подчеркнуть безопасность этих молекул при применении у детей.

В многочисленных клинических исследованиях не отмечено влияния данных препаратов на рост детей, поэтому именно они разрешены к применению с двухлетнего возраста.

Топические глюкокортикостероиды характеризуются довольно медленным началом действия (через 12 часов), а пика эффективности достигают в течение нескольких (5–7) дней. При выраженном отеке слизистой оболочки носа инсуффлируемый препарат не может достичь всех отделов полости носа и, соответственно, произвести свой эффект. В этой связи в первые дни лечения топическими глюкокортикостероидами иногда допускается кратковременное назначение сосудосуживающих препаратов, применение которых должно предшествовать инсуффляции глюкокортикостероидов, назначаемых 1–2 раза в сутки.

Многочисленные контролируемые клинические исследования мометазона фуруата (препарат Назонекс®) показали его высокую эффективность и превосходство перед системными и топическими антигистаминными препаратами и кромонами в лечении АР. Мометазона фуруат (Назонекс®) уменьшает заложенность носа, а также снижает выраженность других сопровождающих АР симптомов, в том числе со стороны глаз. Отметим, что мометазона фуруат (Назонекс®) – единственный интраназальный глюкокортикостероид, который, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, имеет столь широкие показания к применению:

- для лечения сезонных и круглогодичных АР, а значит, и ЛАР;
- для профилактики сезонных АР (рекомендуется начинать применять за 2–4 недели до начала сезона пыления);
- для лечения острого синусита или обострения хронического синусита у взрослых (в том числе пожилого возраста) и подростков с 12 лет (в качестве вспомогательного терапевтического средства при

Назонекс®

(мометазона фуолат)

интраназальный глюкокортикостероид



Ваш союзник и эксперт в борьбе с воспалением

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

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

Избранная информация по безопасности

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

Список литературы

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1

Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

RESP-1057198-0001; 10.2012



лечении антибиотиками или самостоятельного средства у пациентов без признаков тяжелой бактериальной инфекции);

- для лечения полипоза носа у взрослых (с 18 лет).

Таким образом, в лечении всех форм АР, включая локальный аллергический ринит, самой высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности, позволяющим проводить

длительную базисную терапию среднетяжелых и тяжелых форм АР, характеризуются современные интраназальные глюкокортикостероиды, в частности мометазона фуруат (Назонекс®). 🌟

Литература

1. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. № 5. Suppl. P. S147–S334.
2. Van Rijswijk J.B., Blom H.M., Fokkens W.J. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest // Allergy. 2005. Vol. 60. № 12. P. 1471–1481.
3. Fokkens W.J. Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis // Curr. Allergy Asthma Rep. 2002. Vol. 2. № 3. P. 203–209.
4. 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.
5. Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 8. № 1. P. 1–9.
6. Huggins K.G., Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests // Lancet. 1975. Vol. 2. № 7926. P. 148–150.
7. Powe D.G., Jagger C., Kleinjan A. et al. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 10. P. 1374–1379.
8. Частная аллергология / Под ред. А.Д. Адо. М.: Медицина, 1976. 512 с.
9. Rondón C., Campo P., Togias A. et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 6. P. 1460–1467.
10. Rondón C., Romero J.J., López S. et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 119. № 4. P. 899–905.
11. Rondón C., Doña I., López S. et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response // Allergy. 2008. Vol. 63. № 10. P. 1352–1358.
12. Rondón C., Fernández J., López S. et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 5. P. 1005–1011.
13. López S., Rondón C., Torres M.J. et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis // Clin. Exp. Allergy. 2010. Vol. 40. № 7. P. 1007–1014.
14. Carney A.S., Powe D.G., Huskisson R.S. et al. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? // Clin. Exp. Allergy. 2002. Vol. 32. № 10. P. 1436–1440.
15. Wedbäck A., Enbom H., Eriksson N.E. et al. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) – a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis // Rhinology. 2005. Vol. 43. № 2. P. 86–92.
16. Powe D.G., Groot Kormelink T., Sisson M. et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 1. P. 139–145.
17. Rondón C., Doña I., Torres M.J. et al. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 123. № 5. P. 1098–1102.
18. Rondón C., Blanca-López N., Aranda A. et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 4. P. 1069–1071.

Local allergic rhinitis: myth or reality?

N.M. Nenasheva

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 1444031@gmail.com

Local allergic rhinitis (LAR) is a specific form of allergic rhinitis (AR) with typical history and clinical symptoms but without positive skin tests and antigen-specific serum immunoglobulins (Ig) E antibodies. LAR pathogenesis is characterized by local hyperproduction of specific IgE against perennial and seasonal allergens in nasal mucosa. LAR diagnosis is based on positive nasal allergen provocation test and identification of specific IgEs in nasal mucosa. Nasal corticosteroids are the most effective agents for the treatment of all forms of AR. Modern pharmaceutical forms of topical corticosteroids like mometasone furoate (e.g. Nasonex®) are well-tolerated and may be used for the long-term maintenance therapy of moderate and severe AR without the risk of ciliotoxicity, nasal mucosa atrophy and other adverse side effects.

Key words: allergic rhinitis, local allergic rhinitis, nasal corticosteroids, mometasone furoate



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90
лет

со дня
рождения
В.А.
Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов
www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

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

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru



Немедикаментозные методы защиты у детей с поллинозом

В.А. Ревакина

Адрес для переписки: Вера Афанасьевна Ревакина, 5356797@mail.ru

Наиболее частым проявлением поллиноза у детей является аллергический ринит. В статье обосновывается патогенетическое применение микродисперсного порошка целлюлозы (Назаваль) для профилактики аллергического ринита, обусловленного сенсibilизацией к пыльце деревьев и злаковых трав.

На основании данных ряда исследований и собственного клинического опыта показано, что Назаваль уменьшает клинические симптомы пыльцевого аллергического ринита у детей, обладает благоприятным профилем безопасности и эффективен в профилактике поллиноза при назначении за 7–10 дней до предполагаемого начала цветения причинно-значимых аллергенов.

Ключевые слова: поллиноз, аллергический ринит, дети, микродисперсный порошок целлюлозы

Высокая значимость проблемы поллиноза обусловлена стремительным ростом распространенности аллергических заболеваний во всем мире. Причиной развития аллергических заболеваний, для которых свойственно многообразие клинических проявлений, является комплекс генетических и экзогенных факторов. Среди факторов внешней среды особую роль играют аллергены (антигены), которые

в большинстве случаев выступают как триггеры аллергических заболеваний. Среди них особое место занимают пыльцевые аллергены, ответственные за развитие поллиноза [1, 2].

Поллиноз (от англ. pollen – пыльца) – это группа аллергических заболеваний, вызываемых пыльцой растений и характеризующихся острыми воспалительными изменениями со стороны покровных тканей (слизистых оболочек

и кожи). Заболевание имеет четко повторяющуюся сезонность, совпадающую с периодом цветения определенных растений. Характер и выраженность клинических проявлений поллиноза зависят от степени повышенной чувствительности организма к пыльцевым аллергенам, массивности экспозиции, сопутствующих аллергических реакций и заболеваний.

Поллиноз вызывается только обладающей аллергенными свойствами пыльцой. Огромное количество мелкой и летучей пыльцы, вызывающей поллиноз, производят широко распространенные ветроопыляемые растения. В зависимости от периода их цветения выделяют три пика заболеваемости поллинозом: весенний, летний и осенний. У некоторых больных клинические проявления поллиноза могут наблюдаться весь период, начиная с весны до глубокой осени.

Поллиноз относится к числу распространенных аллергических заболеваний. Им страдают от 0,5 до 15% всего населения.

В зависимости от локализации патологического процесса и сте-



пени тяжести болезни поллиноз подразделяют на аллергические поражения глаз, аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей, аллергические заболевания кожи, сочетанные аллергические проявления, редкие клинические проявления пыльцевой этиологии. Наиболее частыми клиническими проявлениями поллиноза в детской практике являются аллергический ринит/риносинусит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница, аллергический (контактный) дерматит. Эти клинические проявления пыльцевой аллергии могут возникать изолированно или в сочетании друг с другом. Среди сочетанных форм наиболее часто наблюдается риноконъюнктивальный синдром, аллергический ринит и бронхиальная астма, аллергический ринит и кожные проявления аллергии.

Поллиноз вызывает пыльца, обладающая определенными свойствами, и при наличии определенных условий. К ним относятся высокая аллергенность/антигенность пыльцы; принадлежность пыльцы к роду растений, широко распространенных в стране; легкость и летучесть (способность распространяться на большие расстояния); диаметр пыльцевых зерен не более 35 мкм, что обеспечивает проникновение пыльцы в дыхательные пути; способность образовываться в значительных количествах, создавая высокую концентрацию в воздухе.

Календарь цветения растений зависит от региона. Для средней полосы Европейской части России характерны три периода цветения растений. Так, в весенний период (апрель-май) отмечается цветение деревьев (ольха, орешник, береза, дуб, тополь, ива, клен, сосна, ясень, вяз, осина и др.). В ранний летний период (июнь-июль) наблюдается цветение злаковых трав (тимофеевка, ежа, райграс, овсяница, лисохвост, мятлик, костер, кукуруза, рожь посевная). Поздний летний период (июль-

август – ранняя осень) характеризуется цветением сорных трав (полынь, лебеда, подорожник). В южных регионах России в этот период цветут амброзия и подсолнечник.

Клинические проявления поллиноза могут возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто поллиноз дебютирует у детей в возрасте от 3 до 10 лет. Более раннее начало поллиноза наблюдается у детей с высоким риском развития атопии (при наличии аллергических заболеваний у родителей). Мальчики болеют чаще девочек.

Наиболее частым проявлением поллиноза у детей является аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и их сочетание (риноконъюнктивальный синдром). Для аллергического ринита, связанного с пыльцой растений, характерны такие клинические проявления, как частое чихание, обильные (обычно серозно-слизистые) выделения из носа, зуд и заложенность носа. Данные симптомы могут быть различной степени выраженности.

Аллергический конъюнктивит пыльцевой этиологии начинается с появления зуда в области глаз и может сопровождаться жжением. Зуд начинается с внутреннего угла глазной щели и затем распространяется на веки. Одновременно появляется покраснение век с последующим отхождением прозрачного слизистого секрета, возникают слезотечение, светобоязнь, болезненные ощущения в области надбровных дуг. В тяжелых случаях развиваются блефароспазм, кератит, эрозии и изъязвления вдоль лимба. Сравнительно редко при поллинозах наблюдается увеит.

Риноконъюнктивальный синдром может сопровождаться повышенной утомляемостью, снижением аппетита, потливостью, плаксивостью, нарушением сна. Бронхиальная астма, как изолированное проявление пыльцевой аллергии, у детей встречается редко. Бронхиальная астма

Неотъемлемой частью комплексного лечения аллергических заболеваний, в том числе и поллиноза, является устранение или ограничение контакта с причинно-значимыми аллергенами. В связи с этим перспективным направлением в защите слизистых оболочек дыхательных путей являются препараты, препятствующие проникновению аллергенов во внутреннюю среду организма.

у детей, как правило, сочетается с риноконъюнктивальным синдромом, иногда с кожными проявлениями аллергии. В этом случае основные клинические симптомы пыльцевой бронхиальной астмы проявляются приступами бронхоспазма, то есть затрудненным дыханием, одышкой, кашлем и сухими свистящими хрипами в легких.

Кожные проявления пыльцевой аллергии – крапивница и отек Квинке – характеризуются высыпанием волдырей разной величины и формы бледно-розового или белого цвета. Количество этих элементов может быть различным, иногда высыпания носят сливной характер. Элементы крапивницы окружены венчиком гиперемии кожи и сопровождаются зудом или жжением кожи. Одной из форм крапивницы является отек подкожной клетчатки и слизистых оболочек с локализацией процесса в области век, губ, щек, лба и на других участках туловища.

Контактный аллергический дерматит – редкое проявление поллиноза. Он может возникнуть на открытых участках кожных покровов при контакте с листьями или стеблями растений и проявляется гиперемией кожи с последующими везикулезными высыпаниями на пораженных участках. Отмечается зуд кожи



Показанием для назначения Назавала детям, больным пыльцевым аллергическим ринитом, являются выделения из носа, чихание, зуд в полости носа, заложенность, связанные с экспозицией к пыльцевым аллергенам.

в месте контакта с пыльцевым аллергеном.

Сердечно-сосудистые изменения, обусловленные пыльцевой аллергией, проявляются в виде тахикардии, приглушенных тонов сердца, систолического шума на верхушке сердца, повышения артериального давления. Эти изменения носят функциональный характер и не отмечаются вне периода цветения.

Поллиноз в некоторых случаях сопровождается такими симптомами со стороны пищеварительной системы, как тошнота, боли в эпигастральной области, неустойчивый стул. Они возникают вместе с другими проявлениями поллиноза и могут быть связаны с попаданием пыльцевых и/или пищевых аллергенов в желудочно-кишечный тракт.

Изменения нервной системы у детей носят функциональный характер и характеризуются появлением в период цветения головных болей, слабости, нарушением сна, повышением температуры. Указанные симптомы наблюдаются при тяжелом течении поллиноза при массивной концентрации пыльцы в воздухе.

Слизистая оболочка носа – это зона, которая подвергается воздействию самых разнообразных инородных частиц, вдыхаемых с воздухом. В норме происходит их удаление из полости носа благодаря действию мукоцилиарной системы слизистой оболочки. У пациентов с аллергическим ринитом отмечается снижение активности ресничек мерцательного эпителия, что сочетается

с гиперсекрецией и дефектом выделения слизи за счет структурных и функциональных изменений мерцательного эпителия.

Местную иммунную защиту органов и тканей, постоянно контактирующих с внешней средой и вступающих во взаимодействие с чуждыми в антигенном отношении соединениями, осуществляет лимфоидная ткань подслизистого слоя полостных органов. Ведущую роль в реализации местной иммунной защиты принадлежит секреторному иммуноглобулину (Ig) класса А, функция которого состоит в недопущении контакта организма с антигенами окружающей среды за счет снижения процесса всасывания их со слизистых оболочек. Дефицит секреторного IgА является одним из важных факторов риска развития аллергических заболеваний. У больных поллинозами детей снижена концентрация секреторного IgА в слюне. Поскольку существует прямая зависимость между содержанием секреторного IgА в слюне и в других секретах, можно предположить недостаточность секреторного иммунитета при поллинозе.

У больных поллинозом выявляется корреляция между концентрациями общего и аллергенспецифических IgE в крови и носовом секрете, при этом в период обострения поллиноза отмечается снижение концентрации секреторного IgА. Все это способствует более быстрому проникновению пыльцевых аллергенов в организм, процессингу аллергена макрофагами и презентации его пептидных фрагментов клеткам иммунной системы, распознаванию отдельных эпитопов антигена в лимфоузле клоном лимфоцитов, комплементарным данному антигену, и размножению этого клона с последующим образованием антител. Таким образом, запускается специфический иммунный ответ, при котором осуществляется продукция IgE-антител В-лимфоцитами, которая регулируется Т-лимфоцитами

при помощи выделяемых ими цитокинов.

Учитывая вышеизложенное, терапия поллиноза у детей должна быть патогенетической. Неотъемлемой частью комплексного лечения аллергических заболеваний, в том числе и поллиноза, является устранение или ограничение контакта с причинно-значимыми аллергенами. Устранение аллергенов у больных поллинозом осуществляется путем герметизации жилого помещения в период пыления аллергенных растений, ограничения прогулок в это время, а в случаях особенно выраженной гиперчувствительности – смены места проживания на период цветения. Однако не всегда пациент может выполнить предлагаемые рекомендации. В связи с этим перспективным направлением в защите слизистых оболочек дыхательных путей являются препараты, препятствующие проникновению аллергенов во внутреннюю среду организма. Одним из таких препаратов является Назаваль, механизм действия которого заключается в защите слизистой оболочки носа от попадания в организм аллергенов и других аэрополлютантов, поступающих в носовую полость при вдыхании воздуха.

Назаваль – микродисперсный порошок целлюлозы, который из спрея-дозатора попадает на слизистую оболочку носовых ходов, связывается со слизью и образует прозрачный гелеобразный слой. Он выстилает носовую полость и служит естественным барьером против таких аллергенов, как пыльца растений, клещи домашней пыли, домашняя пыль, грибковые аллергены, эпидермальные аллергены животных и птиц, аллергены тараканов, насекомых, а также аллергенов других химических веществ и микрочастиц, оказывающихся в носовой полости при вдыхании воздуха. В последующем этот гель выводится из полости носа благодаря работе мукоцилиарного клиренса. Поскольку гелеобразная пленка довольно легко удаляется



при высмаркивании, необходимо повторное применение препарата после каждого очищения полости носа.

Назаваль состоит исключительно из натуральных компонентов. Это мелкодисперсный порошок целлюлозы растительного происхождения с легким запахом мяты. Порошок целлюлозы является безопасным для здоровья, широко применяется в пищевой, кондитерской и медицинской промышленности. Препарат обладает умеренным бактерицидным действием. Он не является лекарством, а представляет собой защитное медицинское средство, пригодное для длительного использования. Мелкодисперсный порошок целлюлозы не обладает системным фармакологическим действием, поэтому может применяться в любом возрасте. Важным свойством этого препарата является то, что средний размер микрочастиц целлюлозы составляет 118 мкм, что позволяет им проникать только в носоглотку, не достигая трахеи, бронхов, бронхиол. Размер же респираторных частиц, способных достичь нижних дыхательных путей, должен быть меньше 5 мкм.

Для получения терапевтического эффекта рекомендуется использование препарата за 10–15 минут перед предполагаемым контактом с аллергенами, например перед выходом на улицу в период цветения растений, посещением мест массового скопления людей, проведением домашней уборки, контактами с домашними животными. Препарат впрыскивают в нос по одному впрыску в каждый носовой ход 3–4 раза в день (через каждые 5–6 часов) – этого достаточно для защиты от аллергенов. Назаваль можно применять у взрослых и у детей. Рекомендуется повторять впрыскивания Назавали после каждого сморкания для возобновления образования защитного слоя. Назаваль можно использовать длительно и систематически. При использовании препарата необходимо следовать следующим правилам:

- ✓ При первом использовании рекомендуется настроить дозирующее устройство на получение оптимальной дозы. Для этого необходимо расположить флакон-дозатор напротив себя и, слегка нажав на стенки флакона, сделать два пробных разбрызгивания в воздух. При этом должны появиться струйка белого порошка и легкий аромат мяты.
- ✓ Перед применением при необходимости проведите гигиеническую очистку полости носа.
- ✓ Держите голову прямо, нет необходимости ее запрокидывать.
- ✓ Встряхните флакон.
- ✓ Зажмите пальцем один носовой ход.
- ✓ Поместите носик флакона в противоположный носовой ход и, интенсивно нажав на стенки флакона, сделайте одно впрыскивание порошка на вдохе.
- ✓ Такую же процедуру проведите с противоположной стороны.
- ✓ При необходимости совместного применения с другими назальными лекарственными средствами Назаваль следует использовать не ранее чем через 30 минут после их применения. Перед каждым применением Назавали следует очистить носовые ходы. Не рекомендуется использовать Назаваль после применения назальных мазей и назальных капель на масляной основе.

Эффективность Назавали была доказана во многих зарубежных и отечественных исследованиях. Препарат имеет хорошую доказательную базу.

Так, в исследовании, проведенном И.В. Сидоренко и соавт., была доказана эффективность и безопасность медицинского назначения средства Назаваль в профилактике сезонных аллергических ринитов у взрослых и детей. Авторы показали уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита уже на первой неделе применения и улучшение качества жизни пациентов с ал-

лергическим ринитом более чем в 2 раза [3].

В работе Е.М. Пенечко, Л.П. Сизякиной показано улучшение состояния и качества жизни больных интермиттирующим аллергическим ринитом, получающих Назаваль в составе комплексной терапии [4].

Г.Д. Тарасова, О.В. Зайцева, Е.А. Торгованова при изучении профилактического барьера при аллергическом рините установили эффективность Назавали в 80% случаев, а также улучшение состояния мукоцилиарного транспорта и носового дыхания у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом [5].

В открытом проспективном исследовании влияния на слизистую оболочку полости носа инертного порошка целлюлозы (И.Б. Анготоева, Е.В. Суховетченко) показано улучшение состояния слизистой оболочки полости носа у больных аллергическим ринитом. Доказано, что Назаваль не оказывает цитоотоксического действия, не замедляет мукоцилиарный транспорт, характеризуется противовоспалительным действием, улучшает качество жизни. У здоровых добровольцев препарат не вызывал отрицательных изменений со стороны слизистой оболочки полости носа [6].

Собственные наблюдения за 15 детьми в возрасте от 7 до 13 лет,

Назначение Назавали детям с пыльцевым аллергическим ринитом приводит к уменьшению частоты и последующему исчезновению симптомов. Включение Назавали в терапию поллиноза у детей позволяет уменьшить количество других лекарственных средств, используемых в острый период аллергического ринита, обусловленного сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам.



страдающими поллинозом, свидетельствуют о терапевтической эффективности Назавала при этом заболевании. Эндоназальное введение Назавала при аллергическом рините, обусловленном сенсibilизацией к пыльце деревьев и злаковых трав, проводилось в период обострения аллергического процесса, вызванного цветением растений. Препарат назначался 3–4 раза в день в течение 4 недель. Положительный результат лечения был отмечен у 73,3% детей с аллергическим ринитом. За период наблюдения в период цветения у большинства детей отмечалось ослабление симптомов аллергического ринита, существенно уменьшалась потребность в использовании противоаллергических препаратов. У детей, не получавших препарат, выраженность симптомов аллергического ринита была выше. Многие родители отмечали

удобство использования препарата. Большинство родителей (66,7%) и врачей (80%) оценивали микродисперсный порошок целлюлозы Назаваль как высокоэффективное средство для профилактики поллиноза.

Хорошую переносимость препарата отметили 73,3% родителей и 86,7% врачей. У 2 детей наблюдалась индивидуальная непереносимость препарата. У 2 детей препарат вызвал обострение аллергического ринита, что привело к его отмене. Таким образом, препарат Назаваль следует с осторожностью назначать детям с бронхиальной астмой, перед назначением тщательно выявляя, есть ли в анамнезе индивидуальная непереносимость мяты. У 1 пациента на четвертый день использования препарата отмечалось впервые возникшее носовое кровотечение, что привело к отмене препарата.

Показанием для назначения Назавала детям, больным пыльцевым аллергическим ринитом, являются выделения из носа, чихание, зуд в полости носа, заложенность, связанные с экспозицией к пыльцевым аллергенам. Назначение Назавала за 7–10 дней до предполагаемого начала цветения причинно-значимых аллергенов позволяет предотвратить развитие обострений заболевания или избежать выраженных симптомов аллергического ринита. Назначение Назавала детям с пыльцевым аллергическим ринитом приводит к уменьшению частоты и последующему исчезновению симптомов. Включение Назавала в терапию поллиноза у детей позволяет уменьшить количество других лекарственных средств, используемых в острый период аллергического ринита, обусловленного сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам. 🌸

Литература

1. Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. М.: Медицинская книга, 2004. 158 с.
2. Ревякина В.А., Балаболкин И.И., Вахрамеева С.Н. Лечение поллинозов у детей с пероральной специфической гипосенсибилизацией // Педиатрия. 1988. № 12. С. 80–82.
3. Захаржевская Т.В., Сидоренко И.В., Трескунов В.К., Караулов А.В. Эффективность и безопасность назального спрея «НАЗАВАЛЬ» в профилактике и лечении персистирующего аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. 2009. № 5. С. 72–86.
4. Пенечко Е.М., Сизякина Л.П. Эффективность микродисперсного порошка целлюлозы в комплексной терапии больных интермиттирующим аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. 2011. № 3. С. 101–104.
5. Тарасова Г.Д., Зайцева О.В., Торгованова Е.А. Профилактический барьер при аллергическом рините // Российский аллергологический журнал. 2012. № 2. С. 69–72.
6. Анготоева И.Б., Суховетченко Е.В. Исследование влияния на слизистую оболочку полости носа инертного порошка целлюлозы // Российский аллергологический журнал. 2011. № 6.

Non-drug protective measures in pediatric patients with pollen allergy

V.A. Revyakina

Federal State Budgetary Institution Research Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Vera Afanasyevna Revyakina, 5356797@mail.ru

Allergic rhinitis is the most common manifestation of pollen allergy. The author substantiates the pathogenetical use of micronized cellulose powder (Nasaval) for the prevention of allergic rhinitis due to tree and grass pollen allergy. The results of numerous studies and author's clinical experience have demonstrated that Nasaval improves clinical symptoms of pollen allergic rhinitis in children, is characterized by beneficial safety profile and effectively prevents the symptoms of pollen allergy if administered 7–10 days before the expected pollen season of causative allergens.

Key words: pollen allergy, allergic rhinitis, children, micronized cellulose powder

Настоящая защита от аллергии



Информация для специалистов здравоохранения

реклама

www.nasaval.ru

Назаваль®

ЕСТЕСТВЕННЫЙ БАРЬЕР

Назальный порошковый спрей
для профилактики и лечения
аллергического ринита

- Создает в полости носа защитный барьер против аэроаллергенов
- Препятствует развитию аллергии

ООО «Замбон Фарма»

119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17

Тел.: +7 (495) 933-38-30/32 Факс: +7 (495) 933-38-31 e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru



Разрешен к применению у взрослых, детей,
женщин в период беременности и лактации

РУ-ФСЗ 2009/04743 от 08.07.09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Zambon
1903



Анти-IgE-терапия у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Т.В. Куличенко, Л.С. Намазова-Баранова, О.Ф. Лукина, Е.А. Вишнева,
А.А. Алексеева

Адрес для переписки: Татьяна Владимировна Куличенко, tkulichenko@yandex.ru

В работе представлен двухлетний опыт лечения тяжелой бронхиальной астмы (БА) у детей и подростков с использованием моноклональных антител к иммуноглобулину (Ig) класса E. Омализумаб позволяет решить проблему контроля БА у наиболее тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов, а также отказаться от применения у таких пациентов сверхвысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, подростки, анти-IgE-терапия, тяжелая резистентная бронхиальная астма

Введение

Несмотря на значительные успехи в лечении бронхиальной астмы (БА), достигнутые благодаря использованию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинаций с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), эпидемиологические и клинические исследования показывают, что у 38–74% больных не удается достичь контроля болезни даже на фоне постоянной поддерживающей терапии [1–3]. Особым фактором риска недостаточного контроля БА считается подростковый возраст, что, прежде всего, обусловлено низкой при-

верженностью к лечению у этой категории пациентов [4]. Наиболее серьезную проблему по-прежнему представляют пациенты с тяжелой персистирующей БА. Именно они относятся к группе высокого риска госпитализаций и летального исхода. Лечение пациентов с тяжелой неадекватно контролируемой астмой требует значительных расходов ресурсов здравоохранения [5]. Резистентность к терапии отмечается у 5–10% больных, несмотря на применение сверхвысоких доз ИГКС. Сегодня очевидна необходимость использования новых терапевтических подходов к лечению тяжелой рефрактерной БА.

Одним из них является применение анти-IgE-терапии. На настоящий момент опыт длительного анти-IgE-лечения детей представлен в единичных публикациях авторов преимущественно из стран Европы, при этом период наблюдения в большинстве этих работ не превышает 1 года. Все это не позволяет в полной мере оценить данный метод лечения, особенно его длительный эффект [6–8].

С научной и практической точек зрения особый интерес представляет изучение модифицирующего влияния анти-IgE-терапии на течение БА и функцию легких у детей. В этой связи целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности анти-IgE-терапии атопической тяжелой неконтролируемой БА у детей и подростков, а также анализ влияния анти-IgE-терапии на динамику функции легких.

Дизайн исследования

В ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН (НЦЗД РАМН) проведено открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности терапии омализумабом у детей и подрост-



ков. Омализумаб назначался в соответствии с критериями отбора пациентов для проведения анти-IgE-терапии. Через 12 недель после первой инъекции препарата, согласно «Формуляру ЕС по увеличению потенциальной пользы и снижению потенциальных рисков при лечении омализумабом», принималось решение о целесообразности продолжения лечения. Максимальный период наблюдения составил 2 года на фоне терапии омализумабом.

Критериями эффективности терапии являлись снижение частоты клинически значимых обострений БА[‡]; снижение частоты госпитализаций по поводу обострений БА (в течение одного года лечения); улучшение показателей функции легких (каждые 3 месяца); повышенные показатели теста по контролю над БА (Asthma Control Test – АСТ-тест) (каждые 3 месяца); снижение дозы ИГКС на фоне лечения (по общепринятому стандарту, уменьшение объема базисной терапии при поддержании контроля БА в течение не менее 3 месяцев). Безопасность омализумаба оценивали по частоте развития серьезных нежелательных явлений, в том числе системных побочных реакций на препарат, а также по частоте развития местных реакций на введение препарата.

Характеристика пациентов

Анти-IgE-лечение получали 32 пациента (19 мальчиков и 13 девочек) в возрасте 9–17 лет с атопической БА тяжелого неконтролируемого течения. У большинства подростков первые симптомы БА появились уже в первые годы жизни, что характерно для тяжелого течения болезни (табл. 1). Все пациенты имели сочетанную аллергическую патологию: у 100% пациентов был диагностирован сопутствующий аллергический ринит, у 81% – поллиноз, более чем у трети – атопический дерматит и пищевая аллергия. Восемь детей (из 32) имели

в анамнезе анафилактические реакции, в основном обусловленные пищевой аллергией.

Все больные получали базисную комбинированную терапию ИГКС и ДДБА в высоких дозах – не менее 500 мкг/сут по флутиказона пропионату (ФП). Средняя суточная доза ИГКС на момент начала анти-IgE-лечения составляла 863 мкг ФП. Шесть пациентов, помимо ингаляционной комбинированной терапии, получали монотерапию натрия. Почти у половины больных применялись системные глюкокортикостероиды (ГКС) короткими курсами для купирования обострений БА в течение года, предшествующего началу лечения омализумабом.

Уровень общего IgE в сыворотке крови у 30 больных превышал 150 МЕ/мл, а у 2 пациентов был в пределах 70–150 МЕ/мл при подтвержденной специфической сенсибилизации к респираторным аллергенам. Согласно правилам дозирования, по причине высокого уровня IgE более половины наших пациентов получали омализумаб каждые 2 недели, причем 35% больных – в максимальной дозе 375 мг каждые 2 недели. Все больные имели верифицированную атопическую БА с широким спектром специфической сенсибилизации к респираторным и пищевым аллергенам. Для всех пациентов была характерна бытовая (клещевая) сенсибилизация, более половины больных имели поливалентную пыльцевую сенсибилизацию. В этой связи подчеркнем, что наличие атопии может рассматриваться в качестве основного предиктора успеха анти-IgE-терапии.

Результаты и их обсуждение

Анализ эффективности анти-IgE-лечения

На фоне лечения омализумабом частота клинически значимых обострений БА снизилась на 83% за первые 6 месяцев терапии ($p < 0,001$). Ко второму полугодю

Таблица 1. Характеристика больных, получавших омализумаб в НИЦЗД РАМН ($n = 32$)

Возраст, годы*	13,5 (12,0–15,5)
Мальчики / девочки, n	19/13
Длительность БА, годы	12 (9,5–12)
Сопутствующая атопия:	
■ атопический дерматит, n (%)	11/32 (34)
■ круглогодичный аллергический ринит, n (%)	32/32 (100)
■ поллиноз, n (%)	26/32 (81)
■ пищевая аллергия, n (%)	13/32 (41)
■ крапивница, n (%)	7/32 (22)
■ анафилаксия, n (%)	8/32 (25)
■ лекарственная аллергия, n (%)	9/32 (28)
Доза ИГКС, мкг/сут, по ФП	1000 (500–1000)
Применение системных ГКС	13/32 (41)
Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов	6/32 (19)
Общий IgE, МЕ/мл	432 (219–865)

БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ФП – флутиказона пропионат.

* Количественные переменные представлены медианой и квартилями.

лечения значительно снизилась частота госпитализаций, потребность во внеплановых посещениях врача в связи с обострениями БА; на фоне длительного анти-IgE-лечения при отсутствии тяжелых обострений болезни резко сократилось применение системных ГКС (табл. 2).

Уже в течение первых 6 месяцев лечения количество больных с ночными симптомами БА сократилось в 3 раза, при более длительном лечении эпизодические ночные приступы сохранялись только у одного пациента. Анти-IgE-терапия положительно сказывалась не только на симптомах БА, но и в значительной степени уменьшала выраженность сопутствующей атопии. Уже после первых месяцев лечения до 45% больных отмечали облегчение симптомов аллергического ринита. На фоне лечения не было зарегистрировано ни одного случая проявлений пищевой аллергии. В результате терапии

[‡] Клинически значимым считалось обострение БА при наличии одного или нескольких следующих признаков: снижение показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) менее 60% должного; повышение потребности в бета-агонистах и/или дозы ИГКС в 2 раза на протяжении не менее трех дней; учащение ночных симптомов до 2 раз в неделю; потребность в системных глюкокортикостероидах.



омализумабом потребность в применении назальных ГКС, антигистаминных препаратов уменьшилась в 3 раза (табл. 2).

Мы не отметили значимого снижения количества эозинофилов в крови на фоне лечения. У 6 из 7 детей с хронической крапивницей не было ни одного эпизода уртикарной сыпи. Интересным представляется факт полного купирования холодовой крапивницы у одного мальчика, стабильность этого эффекта мы наблюдаем уже на протяжении третьего года после начала лечения. У всех 11 пациентов с атопическим дерматитом отмечено значимое клиническое улучшение, через 6 месяцев лечения индекс тяжести атопического дерматита SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis) снизился с 32,81 до 6,66 балла (на 80%, $p < 0,01$), что позволило отказаться от применения топических ГКС. Доза ИГКС была постепенно снижена в среднем в 2 раза у 24 (75%) из 32 детей, получавших омализумаб более 6 месяцев. Ни в одном случае мы не форсировали снижение дозы ИГКС у наших пациентов, первые шаги в реализации принципа

“step down” предпринимали обычно не ранее чем через 6 месяцев от начала анти-IgE-лечения при условии стабилизации состояния и хорошего контроля болезни. Новое повышение дозы ингаляционной базисной терапии оказалось необходимым у двух больных для улучшения контроля в период сезонного обострения болезни.

Субъективная оценка больными степени контроля симптомов БА на фоне лечения омализумабом была проанализирована на основании результатов АСТ-теста и опросника по качеству жизни больных БА AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire) в динамике. Суммарный балл в АСТ-тесте возрастает после первых трех месяцев лечения омализумабом с 15 до > 20 , и в дальнейшем результат остается стабильно высоким (табл. 2).

Влияние анти-IgE-лечения на функцию внешнего дыхания

Уже после трех месяцев лечения омализумабом отмечался статистически значимый прирост скоростных показателей бронхиальной проходимости (табл. 3). Показатели ОФВ₁ (объем форсированного

выдоха за 1-ю секунду) и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (функциональная жизненная емкость легких) на фоне лечения нормализовались даже у тех больных, у которых явления бронхиальной обструкции уже в течение многих лет считались частично необратимыми, несмотря на постоянное лечение комбинированными противоастматическими препаратами. В дальнейшем, как через 1, так и через 2 года, функция легких оставалась стабильной, достоверно более высокой по сравнению с исходной. Отмечено отсутствие существенных колебаний показателей бронхиальной проходимости, но в течение периода наблюдения многие больные пережили как минимум одно сезонное обострение (у 80% наших пациентов отмечался поллиноз).

Показатели бодиплетизмографии изменялись на фоне лечения в значительно меньшей степени, чем данные флоуметрии. Бронхиальное сопротивление (БС) достоверно снижалось у детей только на фоне длительного, более 1 года, лечения омализумабом. Но его величина оставалась значительно выше нормальной.

Таблица 2. Динамика проявлений бронхиальной астмы (БА) и потребности в медицинской помощи на фоне длительного лечения омализумабом

Критерии эффективности	До лечения (n = 32)	Через 6 мес. лечения (n = 32)	Через 12 мес. лечения (n = 19)	Через 24 мес. лечения (n = 9)
	1	2	3	4
Частота госпитализаций на 1 больного	0,81	0,03*	0	0
Госпитализации, количество больных, n (%)	16 (50)	1 (3)*	0	0
Внеплановые посещения врача, число больных, n (%)	32 (100)	3 (9)*	3 (16)	0**
Потребность в системных ГКС, количество больных, n (%)	13 (41)	2 (6)*	0	0
Ночные симптомы БА, количество больных, n (%)	26 (81)	9 (28)*	5 (26)	0**
Потребность в КДБА < 1 раза в неделю, количество больных, n (%)	32 (100)	18 (56)*	13 (68)	8 (89)**
Потребность в антигистаминных препаратах, количество больных, n (%)	23 (72)	5 (16)*	5 (26)	2 (22)
Потребность в назальных ГКС, количество больных, n (%)	27 (84)	12 (38)*	4 (21)	2 (22)
Доза ИГКС, мкг/сут по ФП, M ± σ	862,5 ± 345,1	705,2 ± 365,2*	659,4 ± 480,7	406,7 ± 259,1**
Эозинофилия крови, абс., × 10 ⁹ /мл, M ± σ	0,554 ± 0,363	0,342 ± 0,221	0,360 ± 0,222	0,318 ± 0,224
АСТ-тест, баллы, M ± σ	15,3 ± 4,0	20,7 ± 2,7*	21,0 ± 3,7	22,8 ± 1,9**
Общее качество жизни (по тесту AQLQ(S))	4,23 ± 0,8	5,49 ± 0,9*	6,17 ± 0,6	6,24 ± 0,2

ГКС – глюкокортикостероиды, КДБА – коротко действующие бета-2-агонисты, ФП – флутиказона пропионат.

* $p_{1-2} < 0,001$; ** $p_{2-4} < 0,05$.



Влияние лечения на дозы препаратов
Доза ИГКС была постепенно снижена в среднем в 2 раза у 24 (75%) из 32 детей, получавших омализумаб более 6 месяцев (табл. 2, рис. 1). Средняя суточная доза ИГКС уменьшилась с 863 мкг/сут по ФП до 407 мкг/сут. Уменьшение дозы системных и ингаляционных ГКС является второстепенной, но значимой задачей анти-IgE-лечения. Логика базисной противовоспалительной терапии сегодня основана на следующей последовательности действий врача: сначала достижение и длительное поддержание контроля над болезнью, затем уменьшение объема базисной терапии. Ни в одном случае мы не форсировали снижение дозы ИГКС у наших пациентов. Первые шаги в реализации принципа “step down” предпринимали обычно не ранее чем через 6 месяцев от начала анти-IgE-лечения при условии стабилизации состояния и хорошего контроля болезни. Новое повышение дозы ингаляционной базисной терапии оказалось необходимым у двух больных для улучшения контроля в период сезонного обострения болезни. Субъективная оценка больными степени контроля симптомов БА на фоне лечения омализумабом была проанализирована на основании результатов АСТ-теста в динамике. Суммарный балл в АСТ-тесте возрастал после первых трех месяцев лечения омализумабом – с 15 до > 20, в дальнейшем результат оставался стабильно высоким (табл. 2, рис. 1).

Оценка безопасности анти-IgE-лечения у детей и подростков
Безопасность анти-IgE-лечения оценивалась по наличию/отсутствию серьезных нежелательных явлений, связанных с введением препарата, а также местных и общих реакций, обусловленных, предположительно, препаратом. Мы не отмечаем серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией омализумабом, в течение всего периода применения этого лекарственного средства в нашей клинике. При общем не-

Таблица 3. Динамика показателей флоуметрии и бодиплетизмографии на фоне анти-IgE-лечения

Показатели функции легких, М ± σ, %Д	До лечения (n = 32)	Через 6 мес. лечения (n = 32)	Через 12 мес. лечения (n = 19)	Через 24 мес. лечения (n = 9)
	1	2	3	4
Количество больных с ОФВ ₁ < 70%Д, n (%)	10 (31)	3 (9)*	1 (5)	1 (11)
ОФВ ₁	78,1 ± 18,3	93,0 ± 18,9*	95,7 ± 17,4**	109,9 ± 23,2
ОФВ ₁ после бронходилатации	97,6 ± 21,9	101,2 ± 22,3	99,3 ± 27,7	113,4 ± 22,4
ФЖЕЛ	92,7 ± 18,5	98,3 ± 16,6	96,8 ± 16,5	110,1 ± 20,2
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	87,8 ± 14,9	94,8 ± 12,0	98,4 ± 11,3**	98,5 ± 11,3
ПСВ	84,1 ± 23,3	91,5 ± 17,9	95,9 ± 17,0**	117,6 ± 19,9 [†]
ЖЕЛ	97,5 ± 17,2	104,1 ± 14,5*	100,6 ± 19,7	106,0 ± 16,8
ООЛ	143,9 ± 55,4	132,9 ± 38,9	140,9 ± 34,4	140,4 ± 45,6
ОЕЛ	111,2 ± 23,3	111,1 ± 14,7	109,4 ± 12,3	112,7 ± 21,1
ООЛ/ОЕЛ	30,5 ± 9,5	27,9 ± 6,6	27,1 ± 5,9	25,8 ± 6,3
БС, %Д	250,0 ± 71,9	251,3 ± 74,3	247,9 ± 98,9	233,9 ± 74,9 [†]

* P₁₋₂ < 0,05; ** P₁₋₃ < 0,01; † P₂₋₄ < 0,05.

%Д – процент от должной величины, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ПСВ – пиковая скорость выдоха, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ОЕЛ – общая емкость легких, БС – бронхиальное сопротивление.

большом количестве больных, получающих анти-IgE-терапию, количество инъекций омализумаба за 2 года работы превысило 2000. Не было отмечено ни одного случая анафилаксии, ангионевротического отека, бронхоспазма, а также общих неблагоприятных реакций. У одной пациентки была зарегистрирована крапивница через 6 часов после очередной инъекции препарата (предшествующее лечение в течение 5 месяцев), которая купировалась после приема антигистаминного препарата и при последующих инъекциях не возникала. У одного ребенка дважды возникали эпизоды не обильной аллергической сыпи после инъекций. Выраженная местная реакция с развитием папулы диаметром ≥ 5 см отмечалась с частотой примерно 1/100 инъекций, разрешалась самостоятельно в течение часа. Выраженные местные реакции свойственны в основном пациентам с хорошо развитой подкожно-жировой клетчаткой. Такие реакции возникают непосредственно в месте инъекционного введения

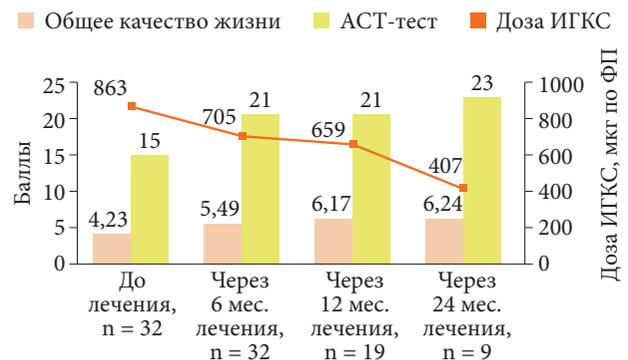


Рис. 1. Качество жизни, данные АСТ-теста и доза ИГКС у больных тяжелой БА на фоне анти-IgE-лечения

препарата. Отметим, что омализумаб вводится подкожно в максимальном объеме 1,2 мл, препарат представляет собой вязкий густой раствор, медленно распределяющийся в подкожной клетчатке, поэтому образование небольшой папулы или уплотнения диаметром до 2–3 см в месте инъекции и сохранение ее в течение 20–60 минут вряд ли можно считать выраженной местной реакцией. Субъективных неприятных ощущений у больных в связи с этим, как правило, не возникает.



Ни в одном случае лечение не было прекращено из-за развития нежелательных явлений.

Достижение контроля БА и его предикторы на фоне анти-IgE-терапии

На момент начала лечения омализумабом, согласно критериям включения в исследование, БА имела неконтролируемое течение у всех больных. Через 3 месяца анти-IgE-терапии полного контроля болезни удалось достичь у 12 больных (37%), частичного – у 14 больных (44%), астма оставалась неконтролируемой у 6 пациентов (19%). Спустя полгода лечения более по-

ловины больных полностью контролировали свою болезнь, при более длительном лечении омализумабом в среднем у 75% больных сохранялся полный контроль БА. Для определения предикторов наилучшего ответа на анти-IgE-лечение и оценки влияния омализумаба на динамику показателей бронхиальной проходимости мы провели ретроспективный анализ исходных данных. Пациенты, достигшие полного контроля БА на фоне лечения омализумабом, имели меньшую тяжесть симптомов, чем пациенты, которые хуже ответили на проводившуюся анти-IgE-терапию. У подростков с хорошим ответом на лечение частота обострений болезни была ниже (4 против 6, $p < 0,05$), потребность в бета-2-агонистах меньше (применение > 1 раза в день у 16% против 43%, $p < 0,05$), такие пациенты реже госпитализировались (0–1 и 0–4 раз в год соответственно), и стартовая доза ИГКС у них составляла от 500 до 1000 мкг/сут по ФП (в группе с частичным ответом – 1000–1500 мкг/сут по ФП). Примечательно, что уровень общего IgE (основной предиктор успеха) в этих группах статистически значимо не различался (457 против 343 МЕ/мл).

У пациентов с недостаточным ответом на лечение омализумабом показатели функции легких до начала анти-IgE-терапии были существенно ниже, чем у больных с контролируемой на фоне омализумаба БА (рис. 2). Кроме того, на графиках отчетливо видна тенденция к дальнейшему снижению функциональных возможностей легких. На фоне анти-IgE-терапии значительный прирост показателей функции внешнего дыхания отмечается в обеих группах.

Значимых различий в параметрах структуры общей емкости легких не выявлено. Однако у пациентов, не достигших хорошего контроля на омализумабе, наблюдаются признаки гиперинфляции легких. При этом признаки гиперинфляции легких у части пациентов практически не изменились на фоне лечения в течение года

(рис. 3). Несмотря на лечение, оставался повышенным показатель ООЛ (остаточный объем легких), повышено и мало изменяется БС – важный маркер гиперреактивности дыхательных путей. Индекс ООЛ/ОЕЛ (общая емкость легких) у этих больных практически не изменился (33% против 30%), тогда как у больных с хорошим эффектом лечения он исходно был ниже (27%) и на фоне терапии имел тенденцию к снижению (24%).

Таким образом, полного контроля БА можно добиться у пациентов с исходно менее тяжелым течением заболевания, вне зависимости от степени выраженности атопии. Дети с низкой функцией легких, со снижением ФЖЕЛ, гиперинфляцией легких хуже достигают полного контроля болезни. Чем тяжелее протекает БА, тем труднее добиться оптимального результата. Тем не менее недостаточный эффект на фоне омализумаба, выражающийся в частичном контроле болезни, сопряжен у этих больных со значимым приростом легочной функции. На фоне лечения и в этой группе снижается частота обострений (с 6 до 1 в год, $p < 0,05$), уменьшается доза ИГКС (с 1000 до 750 мкг, $p < 0,05$), исчезает потребность в госпитализациях и системных ГКС. Омализумаб позволяет решить проблему контроля над болезнью для наиболее тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов, а также отказаться от применения у них сверхвысоких доз ИГКС. Полного контроля болезни или выраженного улучшения удается достичь у 75% пациентов, эффект в большинстве случаев значимо нарастает в первые 6 месяцев лечения, является стабильным в дальнейшем на фоне лечения, обеспечивает хорошее качество жизни и нормальные показатели функции внешнего дыхания.

Отмена анти-IgE-терапии

Оптимальная продолжительность анти-IgE-лечения до настоящего времени не установлена. Опубликованные данные о длительности сохраняющегося эффекта анти-



Рис. 2. Динамика ОФВ₁ (до и после бронходилатации) до лечения омализумабом и на фоне омализумаба у больных с разным ответом на анти-IgE-терапию



IgE-терапии немногочисленны и позволяют предположить зависимость продолжительности ремиссии болезни после отмены омализумаба от длительности курса лечения.

Российский опыт лечения взрослых пациентов с atopической БА показывает, что в течение 1,5–2 месяцев после перерыва в лечении у больных отмечались значимое нарастание частоты дневных и ночных симптомов БА, усиление кожной гиперчувствительности к респираторным аллергенам, значимое снижение качества жизни, тенденция к снижению показателей бронхиальной проходимости. При этом длительность курса предшествующей терапии составляла не менее 8 месяцев [9]. Эти данные позволили авторам предположить возможность лечения омализумабом в дискретном режиме с перерывами в терапии по 1,5–2 месяца с целью уменьшить количество визитов и снизить затраты на лечение.

Выбывшие по возрасту из-под наблюдения в нашем центре пациенты в ряде случаев продолжили анти-IgE-лечение в ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (Москва). Однако у некоторых больных анти-IgE-терапия была прекращена. Наш опыт отмены омализумаба ограничен 9 наблюдениями, пациенты прекратили лечение по достижении 18 лет и окончании наблюдения в НЦЗД РАМН. Срок наблюдения за больными после отмены анти-IgE-лечения составил не менее 1 года. Данные о течении болезни и изменении объема последующей базисной терапии представлены в табл. 4.

Продолжительность периода контролируемой БА после отмены омализумаба у наших пациентов составила в среднем от 2 до 6 месяцев. У одной пациентки ремиссия сохранялась в течение года, новое обострение болезни было спровоцировано контактом со значимым аллергеном, после этого состояние значительно ухудшилось, возобновились частые приступы и госпитализации.

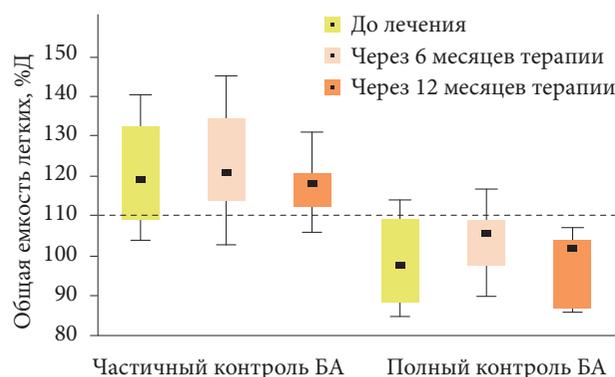
При начале анти-IgE-лечения у всех этих больных доза ИГКС составляла ≥ 1000 мкг/сут по ФП. Объем базисной терапии был уменьшен на фоне омализумаба у всех, за исключением одного пациента с частичным контролем БА. После отмены омализумаба увеличение дозы ИГКС в составе базисной терапии потребовалось у 6 из 9 больных, однако трое пациентов так и не вернулись к сверхвысоким дозам.

Очевидно, что двухлетний срок терапии и наблюдения за больными после ее отмены в течение одного года недостаточно для оценки значимых отдаленных эффектов анти-IgE-терапии. Пока мы можем констатировать, что по окончании 12–24-месячного курса лечения омализумабом ремиссия БА не продолжительна, возобновление симптомов происходит у большинства больных и требует увеличения объема базисной терапии.

Фармакоэкономические аспекты анти-IgE-терапии

В современном мире экономическая оценка эффективности терапии стала значимой задачей клинической медицины. Необходимость экономического анализа эффективности медицинских вмешательств определяется несколькими причинами. Во-первых,

быстрыми темпами роста стоимости лечения наиболее распространенных заболеваний и общим удорожанием медицинских услуг. Во-вторых, появлением альтернативных методов лечения заболевания, при выборе которых приходится учитывать не только их клиническую эффективность, но и стоимость. И наконец, в-третьих, отставанием возможностей финансирования высокотехнологичных и дорогостоящих методов лечения, которое существует во всех странах.



Продолжительность анти-IgE-терапии составила больше 12 месяцев.

Значения общей емкости легких представлены в виде медианы, 25–75% перцентилей, минимальных и максимальных показателей.

Рис. 3. Гиперинфляция легких у пациентов с разным ответом на омализумаб в зависимости от длительности лечения

Таблица 4. Течение БА и объем базисной терапии после отмены омализумаба (n = 9)

Пациент	Длительность лечения омализумабом до отмены, мес.	Продолжительность ремиссии / периода контролируемой БА, мес.	Доза ИГКС на момент отмены омализумаба, мкг по ФП	Увеличили дозу ИГКС после отмены	Госпитализации после отмены
Г.	24	4	200	+ через 4 мес.	Нет
А.	20	12	500	Нет	Нет
Л.	24	12 (частичный контроль)	1000	Нет	Нет
Ж.	18	12	500	+ через 12 мес.	Повторные
Х.	18	3 (частичный контроль)	500	+ через 3 мес.	Нет
Р.	12	4	250	+ через 6 мес.	Нет
К.	12	6	500	+ через 6 мес.	Нет
А.	24	2	320	+ через 2 мес.	Нет
Н.	18	12	500	Нет	Нет



Лечение иммунобиологическими препаратами, к которым относится омализумаб, является довольно дорогостоящим. Оценки экономической эффективности данного вида лечения противоречивы [10]. Большинство публикаций на эту тему посвящено взрослым пациентам, течение болезни у которых более тяжелое, значительно чаще имеет место необратимая обструкция бронхов и хроническая дыхательная недостаточность, соответственно, возможности по модификации течения астмы уже снижены. Но и прямые затраты на анти-IgE-лечение взрослых обычно ниже, поскольку уровень IgE, определяющий дозу омализумаба, у них ниже, чем у пациентов детского возраста. По нашим данным, стандартная модель пациента 6–17 лет, получающего омализумаб, предполагает среднюю дозу 300 мг каждые 2 недели (у взрослого пациента доза обычно ниже в 2 раза). Поскольку мировой опыт длительного применения анти-IgE-препаратов у детей ограничивается последними 3 годами, фармакоэкономика омализумаба в педиатрии – это вопрос, еще ожидающий своего решения. В настоящее время оптимальной считается экономическая оценка

эффективности лечения, основанная на показателе, объединяющем данные о продолжительности жизни и ее качестве, – так называемый стоимостно-утилитарный анализ (анализ «затраты – полезность»). В большинстве фармакоэкономических исследований эффективности омализумаба показано, что с помощью данного метода лечения можно добиться высокого значения показателя QALY (Quality Adjusted Life Years), отражающего рост продолжительности жизни, соотнесенной с ее качеством, но затраты на анти-IgE-лечение также очень высоки [11]. Тем не менее по мере накопления опыта лечения анти-IgE-препаратами все больше исследований свидетельствует о фармакоэкономической эффективности омализумаба [12, 13].

В России опубликован анализ экономии средств (cost-saving) на фоне лечения омализумабом, в котором отмечается существенное сокращение затрат только лишь за счет снижения потребности в госпитализациях взрослых пациентов с тяжелой бронхиальной астмой [14]. Как показывают наши данные, на фоне терапии омализумабом у детей отсутствуют обострения БА, требующие гос-

питализации в стационар. Вместе с тем потребность в госпитализации у детей в целом не так высока, как у взрослых, поэтому подобный фармакоэкономический анализ экономии средств без учета QALY не будет полноценным.

В этой связи мы считаем целесообразным рассмотреть возможность получить собственные сведения об экономической эффективности использования дорогостоящего лечения, применяя в качестве критериев утилитарные показатели (качество жизни / годы сохраненной качественной жизни).

Заключение

В ходе проведенного в НЦЗД РАМН клинического исследования были получены следующие основные результаты. На фоне анти-IgE-лечения мы констатировали снижение частоты клинически значимых обострений и потребности в госпитализации на 75–80%. Средняя суточная доза ИГКС была снижена с 860 мкг по ФП до 400 мкг. Полного контроля болезни или выраженного улучшения удалось достичь у 75% больных, эффект в большинстве случаев значительно нарастал в первые 6 месяцев лечения и являлся стабильным в дальнейшем на фоне лечения, обеспечивая хорошее качество жизни и нормальные показатели функции внешнего дыхания.

Однако признаки гиперинфляции легких у детей и подростков, наиболее вероятно характеризующие тяжесть структурных изменений на фоне БА, сохраняются в течение длительного времени, несмотря на клиническое улучшение. Наш анализ показал, что полного контроля БА можно добиться у исходно менее тяжелых пациентов вне зависимости от степени выраженности атопии. Дети с низкой функцией легких, со снижением ФЖЕЛ, гиперинфляцией легких хуже достигают полного контроля болезни. Чем тяжелее течет БА, тем труднее добиться оптимального результата. Тем не менее недостаточный эффект на фоне омализумаба, выражающийся в частичном контроле

NB

NICE рекомендовал омализумаб

Седьмого марта 2013 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) рекомендовал омализумаб в качестве варианта лечения персистирующей аллергической бронхиальной астмы тяжелого течения у взрослых, подростков и детей [15].

NICE пришел к данному выводу на основании пересмотренного клинико-экономического анализа использования продукта с учетом последних данных клинических исследований.

NICE признал, что уменьшение зависимости от системных глюкокортикостероидов, частота использования которых снижается на фоне терапии омализумабом, благоприятным образом влияет на качество жизни, связанное со здоровьем. Более того, этой дополнительной пользы достаточно, чтобы считать омализумаб экономически эффективным вариантом лечения персистирующей аллергической бронхиальной астмы тяжелого течения у взрослых, подростков и детей.



болезни, сопряжен у этих больных со значимым притором в легочной функции.

Основываясь на результатах нашего исследования и имеющихся данных о фармакоэкономике анти-IgE-терапии, мы считаем, что необходимо строго подходить к критериям отбора больных для проведения высокоэффективно-

го, но дорогостоящего лечения. На наш взгляд, назначение омализумаба абсолютно оправдано, прежде всего, у детей и подростков со снижением функции легких, с высоким риском фатальной астмы, имеющих астматический статус в анамнезе, часто обращающихся за экстренной медицинской помощью, в том числе ста-

ционарной, а также нуждающихся в применении системных ГКС. Перед началом лечения необходимо провести ревизию диагноза БА и наличия коморбидных состояний, тщательно проанализировать и при необходимости скорректировать базисную терапию, оценить приверженность пациента к лечению. ☀

Литература

1. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. № 8. P. 836–844.
2. *Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W.* Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study // *BMC Pulm. Med.* 2006. Vol. 6. P. 13.
3. *Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Шмелева Н.В.* Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола // *Пульмонология.* 2008. № 2. С. 15–19.
4. *Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al.* Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy.* 2008. Vol. 63. № 1. P. 5–34.
5. *Barnes P.J., Jonsson B., Klim J.B.* The costs of asthma // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9. № 4. P. 636–642.
6. *Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al.* Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* 2001. Vol. 108. № 2. P. E36.
7. *Milgrom H., Fowler-Taylor A., Vidaurre C.F., Jayawardene S.* Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 1. P. 163–169.
8. *Pollard S.J., Maykut R.J., Massanari M. et al.* Effect of omalizumab on measures of control in adolescents with moderate-severe persistent asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 1. Suppl. P. S10.
9. *Сучкова Ю.Б., Осипова Г.Л., Пащикова Т.Л. и др.* Длительность сохраняющейся эффективности терапии моноклональными анти-IgE-антителами на фоне их временной отмены и возможность курсового их применения // *Пульмонология.* 2011. № 2. С. 87–93.
10. *Campbell J.D., Spackman D.E., Sullivan S.D.* Health economics of asthma: assessing the value of asthma interventions // *Allergy.* 2008. Vol. 63. № 12. P. 1581–1592.
11. *Campbell J.D., Spackman D.E., Sullivan S.D.* The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 9. P. 1141–1148.
12. *Sullivan S.D., Turk F.* An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma // *Allergy.* 2008. Vol. 63. № 6. P. 670–684.
13. *Pearce N., Douwes J., Beasley R.* Is allergen exposure the major primary cause of asthma? // *Thorax.* 2000. Vol. 55. № 5. P. 424–431.
14. *Колбин А.С., Климко Н.Н., Андреев Б.В.* Фармакоэкономический аспект применения Ксолара у пациентов с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология.* 2008. Т. 5. № 4. С. 38–44.
15. <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/110>

Anti-IgE agents in children and adolescents with severe uncontrolled asthma

T.V. Kulichenko, L.S. Namazova-Baranova, O.F. Lukina, Ye.A. Vishneva, A.A. Alekseyeva

Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre of Children Health' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Tatyana Vladimirovna Kulichenko, tkulichenko@yandex.ru

The authors present two-year experiences with anti-immunoglobulin E (IgE) monoclonal antibodies (omalizumab) therapy in children and adolescents with severe asthma. Omalizumab is associated with improved asthma control in the most severe, standard therapy resistant cases and allows a significant reduction in inhaled corticosteroid (ICS) daily doses in patients treated with extremely high doses of ICS.

Key words: *asthma, children, adolescents, anti-IgE therapy, severe treatment resistant asthma*

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

134058 /PULMO/Article/06.2013/17500



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»
Минздрава
России, кафедра
клинической
аллергологии

Ингаляционные глюкокортикостероиды с минимальными побочными эффектами и максимальным противовоспалительным действием – залог успеха терапии бронхиальной астмы на современном этапе

Д.С. Фомина

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

Автор рассматривает проблему достижения контроля бронхиальной астмы (БА) с позиций клинического фенотипирования и эндотипирования. На примере нового ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) мометазона фуurato, выпускаемого в виде дозирующего порошкового ингалятора (Асманекс® Твистхейлер®), показано, что назначение низкодозового ингалятора ИГКС с минимальными побочными эффектами, но обладающего максимальным противовоспалительным эффектом, а также отличающегося простотой использования, позволит повысить приверженность пациентов лечению и поддержать контроль БА у пациентов молодого и среднего возраста с неосложненным течением БА и доминирующим эозинофильным типом воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эозинофильное воспаление, комплаентность, ингаляционные глюкокортикостероиды, мометазона фуurato, Асманекс Твистхейлер

Термины «персонализированная медицина» и «персонализированный подход к лечению» пациентов с различными заболеваниями прочно за-

крепились в медицинской литературе последних нескольких лет. Развитие данного направления в диагностике и лечении предполагает, вне зависимости от нозоло-

гии, разработку индивидуальных схем терапии, подбор терапевтических алгоритмов с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента. Схематично принцип персонализированного подхода к лечению можно представить следующим образом: «пациент – проблема – решение». Современный взгляд на ведение пациентов с бронхиальной астмой не является исключением. Результаты недавних исследований бронхиальной астмы (БА) фокусируются на патофизиологической гетерогенности и клинической многоликости различных форм данного заболевания. Особое место в этой области занимает новое направление – клиническое фенотипирование БА и связанные с ним варианты эндотипирования [1, 2]. Ведущий эксперт по проблеме фенотипирования БА S.E. Wenzel в своих работах дает определение клинического фенотипа БА, который выделяется на основании клинических и анамнестических



характеристик, позволяющих рас-
пределить пациентов по группам
(фенотипировать) с учетом общих,
статистически усредненных функ-
циональных показателей и триг-
герных факторов [3]. Примене-
ние принципа фенотипирования
в клинической практике позволяет
обеспечить индивидуальный под-
ход к ведению пациентов на этапах
динамического наблюдения, вы-
бора терапии и прогнозирования
возможного противовоспалитель-
ного ответа [4]. С точки зрения
успешности терапии важно также
учитывать психологический фeno-
тип пациента, особенно при назна-
чении ингаляционных глюкокор-
тикостероидов (ИГКС).

Согласно международным и оте-
чественным экспертным докумен-
там по лечению БА, у больных БА
с персистирующими симптомами
вне зависимости от степени тя-
жести заболевания препаратами
выбора являются именно ИГКС.
На данный момент ИГКС явля-
ются наиболее эффективными
средствами из всех существующих
препаратов для поддерживающей
терапии БА (уровень доказатель-
ности А), при этом ИГКС в низких
и средних дозах редко вызывают
побочные эффекты и обладают хо-
рошим соотношением «риск/поль-
за» (уровень доказательности А)
(GINA, 2011 – Global Initiative for
Asthma; Глобальная инициатива
по борьбе с астмой). В качестве
терапии “step-up” монопрепараты
ИГКС применяют в случае утраты
контроля БА на фоне ранее назна-
ченной базисной терапии, не со-
державшей ИГКС, или у пациентов,
не получавших ранее базисной
терапии. В качестве “step-down”
терапии монопрепараты ИГКС
назначают в случае достижения
контроля БА на комбинирован-
ной терапии. При среднетяжелой
и тяжелой БА (начиная с III сту-
пени терапии согласно рекомен-
дациям GINA) рационально на-
чинать лечение с фиксированных
комбинаций ИГКС и длительно
действующих бета-2-агонистов
(ДДБА), с последующим «шагом
вниз» к монотерапии ИГКС. Мо-
нотерапия средними и высокими

дозами ИГКС может назначаться
большим со среднетяжелым тече-
нием БА (III ступень терапии со-
гласно рекомендациям GINA) при
нежелательных явлениях, связан-
ных с приемом ДДБА, в том числе
при постоянных и транзиторных
нарушениях сердечного ритма,
внутрисердечной проводимости.
Подобные ограничения чаще
актуальны у пожилых пациентов
и подростков.

За 40-летнюю историю примене-
ния в клинической практике пре-
параты ИГКС прошли несколько
эволюционных этапов:

- увеличение местной противо-
воспалительной активности;
- повышение аффинности и се-
лективности к рецепторам (оп-
ределяет эффективность препа-
рата);
- модификация формы доставки,
что совершенствует способ до-
зирования и повышает привер-
женность пациентов лечению;
- уменьшение биодоступности,
а соответственно, и снижение
вероятности системных побоч-
ных эффектов;
- создание комбинированных
форм.

В целом на примере трансфор-
мации ИГКС можно проследить
основные вехи прогресса в лече-
нии БА. Несмотря на то что ко-
личество пациентов с контроли-
руемой БА возрастает, а арсенал
высокоэффективных лекарствен-
ных средств (включая высокотех-
нологичные разработки прицель-
но действующих молекулярных
таргетных препаратов) пополня-
ется, некоторые проблемы оста-
ются нерешенными [5]. Например,
все еще высока доля пациентов,
у которых не удается достичь кон-
троля заболевания из-за низкого
ответа на терапию ИГКС или его
отсутствия. В большинстве кли-
нических случаев недостижение
адекватного контроля заболева-
ния обусловлено низким уровнем
приверженности пациентов лече-
нию, то есть наблюдается отсут-
ствие сотрудничества и должного
выполнения предписаний и реко-
мендаций врача. Одни пациенты
склонны к самолечению, другие

под влиянием предрассудков стра-
дают стероидофобией и уменьша-
ют дозы и кратность употребления
ИГКС. Между тем, будучи хрони-
ческим заболеванием, БА предпо-
лагает длительное и непрерывное
получение противовоспалитель-
ной терапии.

В связи с вышесказанным при-
ведем пример одного из новых
представителей класса ИГКС –
препарата Асманекс® Твистхей-
лер® (мометазона фуроат, вы-
пускаемый в виде порошкового
ингалятора) [6]. Мометазона фу-
роат – хорошо знакомый врачам
топический глюкокортикостеро-
ид, который широко используется
в терапии аллергического ринита,
полипоза носа и риносинуситов
(препарат Назонекс®), а также
стероидочувствительных заболе-
ваний кожи (препараты Элоком®,
Элоком-С®, Тридерм®). Момета-
зона фуроат для ингаляционного
применения оказывает местное
противовоспалительное действие.
Механизм противоаллергического
и противовоспалительного дей-
ствия мометазона фуроата обуслов-
лен его способностью ингибиро-
вать высвобождение медиаторов
воспаления. *In vitro* мометазона
фуроат существенно ингибирует
высвобождение лейкотриенов
из лейкоцитов. В культурах клеток
мометазона фуроат продемонст-
рировал значительное ингиби-
рование синтеза и высвобожде-
ния интерлейкинов (ИЛ) 1, 5 и 6,
а также фактора некроза опухоли
альфа (ФНО-альфа); он также
чрезвычайно мощно ингибирует
продукцию Th₂-циткинов,
ИЛ-4 и ИЛ-5 из CD4⁺-Т-клеток
человека. У мометазона фуроата
средство и способность к связы-
ванию с глюкокортикоидными ре-
цепторами человека в 16 раз выше,
чем у дексаметазона, в 7 раз выше,
чем у триамцинолона ацетонида,
в 5 раз выше, чем у будесонида,
и в 1,5 раза выше, чем у флутика-
зона.

Применение препарата Асма-
некс® Твистхейлер® в дозах
от 100 до 800 мкг в сутки улуч-
шает функцию внешнего дыха-
ния (по показателям пиковой



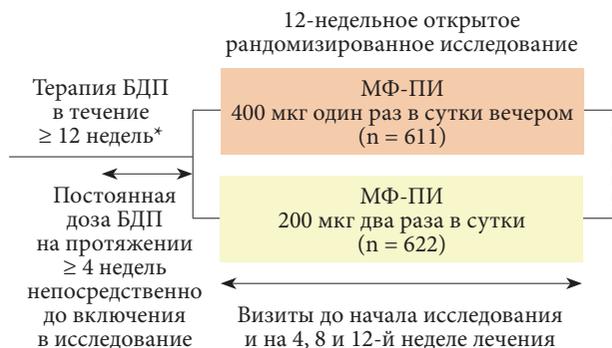
скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁)), приводит к более полному контролю симптомов БА и снижает потребность в применении ингаляционных бета-2-адреномиметиков. У некоторых пациентов улучшение функции дыхания наблюдается уже через 24 часа после начала терапии, однако максимальный эффект обычно достигается не ранее чем через 1–2 недели. Улучшение функции дыхания сохраняется на протяжении всего периода лечения. Возвращаясь к теме приверженности пациентов лечению, обратим внимание на форму выпуска и способ применения препарата

Асманекс® Твистхейлер®, который представляет собой порошок ингалятор, содержащий 60 доз мометазона фууроата. Устройство имеет счетчик доз, что позволяет больному и врачу контролировать прием препарата. Загрузка новой дозы препарата для следующей ингаляции происходит в момент закрытия крышки ингалятора. При этом раздается щелчок, и дисплей счетчика показывает изменение количества доз. К достоинствам Твистхейлера относится простота его использования – пациенту необходимо выполнить всего 3 действия: снять крышку ингалятора – сделать вдох – закрыть крышку до щелчка. Благодаря этому обучение пациентов технике ингаляции не занимает много времени.

Остановимся на еще одном важном аспекте, связанном с проблемой приверженности лечению. Большинство препаратов ИГКС рекомендованы к использованию два раза в сутки. Асманекс® Твистхейлер® может назначаться 1 раз в сутки. Ниже приведены результаты исследований, доказывающие эффективность однократного применения Асманекса Твистхейлера 400 мкг, что коррелирует с улучшением уровня приверженности пациентов лечению (комплаентности). В многоцентровом рандомизированном открытом клиническом исследовании продолжительностью 12 недель у пациентов старше 12 лет, страдающих БА средней и тяжелой степени тяжести, сравнивались режимы применения Асманекса 400 мкг один раз в сутки и 200 мкг два раза в сутки (рис. 1) [7]. Обследование пациентов проводилось исходно (в момент включения в исследование, до начала терапии мометазона фууроатом), а также на 4, 8 и 12-й неделе. COMPLAINTNESS рассчитывалась как число использованных доз (определялось по показателям счетчика в устройстве), умноженное на 100 и поделенное на число назначенных доз. Более высокая комплаентность наблюдалась при использовании препарата один раз в сутки вечером

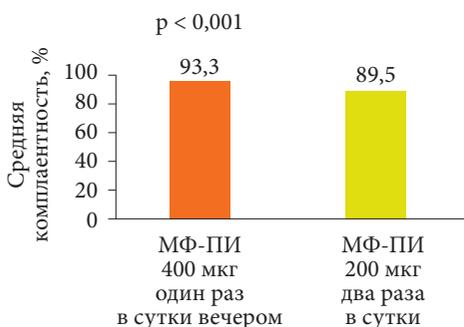
($p < 0,001$). Однократный прием также позволял эффективно купировать дневные и ночные симптомы БА. Следовательно, Асманекс 400 мкг 1 раз в сутки вечером может служить эффективной альтернативой приему ИГКС 2 раза в сутки (рис. 2) [7]. Подчеркнем: это особенно важно у пациентов молодого и среднего возраста в связи с их высокой социальной активностью. Таким образом, создание препаратов по применению один раз в день способствует более высокой приверженности пациентов лечению и позиционируется как один из основных путей повышения эффективности терапии астмы.

Не менее важной задачей клиницистов является эндотипирование БА. Это необходимо для того, чтобы противовоспалительное лечение, а также инновационные виды терапии БА назначались только тем пациентам, у которых положительный клинический ответ на определенный вид терапии наиболее вероятен. Дело в том, что воспалительный процесс, лежащий в основе БА, также многолик, как и клиническая картина заболевания. Наиболее изученным эндотипом БА является эозинофильный, в мокроте у таких пациентов определяется более 1–2,75% эозинофилов. Данный подтип воспалительного процесса связан с эозинофильной клеточной инфильтрацией, активацией этих клеток в очаге воспаления и выбросом агрессивных медиаторов, которые и служат биологическими маркерами так называемого эозинофильного воспаления. Доминирование данного типа воспаления при БА предполагает положительный ответ на терапию ИГКС [8]. Эозинофильный эндотип в большинстве случаев ассоциируется с клиническим фенотипом аллергической БА легкой и среднетяжелой формы. Перед практическим врачом часто встает вопрос правильного подбора базисной терапии этой группе пациентов. Хотя доля таких пациентов среди больных БА довольно большая, к сожалению,



* Беклометазона дипропионат (БДП) в дозированном аэрозоле с гидрофторалканом (≤ 500 мкг/сут) или БДП в дозированном ингаляторе с хлорфторуглеродом (≤ 1000 мкг/сут).

Рис. 1. Дизайн исследования комплаентности пациентов при использовании мометазона фууроата в виде порошкового ингалятора (МФ-ПИ) один раз в сутки и два раза в сутки



Расчеты производились по числу использованных доз, количество которых определялось по цифре на счетчике доз.

Рис. 2. Средняя комплаентность пациентов при использовании мометазона фууроата в виде порошкового ингалятора (МФ-ПИ) один раз в сутки и два раза в сутки



именно пациенты с неосложненным течением атопической БА часто ускользают от внимания врачей – им своевременно не назначается адекватная базисная терапия, что зачастую приводит к печальным последствиям [9]. Очень важно, чтобы клиницист понимал: даже бессимптомное течение заболевания не исключает «молчаливой» активности воспалительного процесса. Иными словами, активность воспаления может не коррелировать с клиническими проявлениями и в любой момент проявиться очень тяжелыми симптомами. Пренебрежение этой особенностью эозинофильного воспаления при БА влечет за собой ряд оши-

бок в лечебной тактике пациентов с БА, таких как преждевременный пересмотр терапии и бездействие при необходимости ее назначения. В ходе многочисленных исследований продемонстрировано, что морфологические признаки воспаления сохраняются, даже если больные находятся в состоянии стойкой ремиссии [10]. В подобных ситуациях и рекомендуется назначение низкодозового ингалятора ИГКС с минимальными побочными эффектами, но обладающего максимальным противовоспалительным эффектом (например, Асманекс® Твистхейлер®). На наш взгляд, было бы рационально дополнять оценку ответа на терапию оценкой статуса вос-

паления. Полагаем, что такой подход – это будущее терапии астмы. В заключение выделим основные факторы, являющиеся на современном этапе развития медицины залогом успешного лечения БА:

- повышение приверженности пациентов терапии благодаря внедрению в клиническую практику ИГКС с несложной техникой ингаляции со счетчиком доз, в особенности применяемых один раз в день;
- выделение клинических фенотипов БА с разным ответом на терапию;
- выявление биомаркеров и фармако-генетических параметров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию. 🌟

Литература

1. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 7. P. 835–846.
2. Wenzel S.E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9537. P. 804–813.
3. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. Vol. 42. № 5. P. 650–658.
4. Hashimoto S., Bel E.H. Current treatment of severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. Vol. 42. № 5. P. 693–705.
5. Балаганская М.А., Волкова Л.И., Польща Н.Г. Сравнительный анализ распространенности бронхиальной астмы (по данным официальной статистики и эпидемиологического исследования) // Материалы IV научно-практической конференции «Современные проблемы в практике терапевта, пути решения». Северск, 2008. С. 14–16.
6. Емельянов А.В., Горячкина Л.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения бронхиальной астмы: в фокусе внимания мометазона фууроат // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2012. № 1. С. 30–36, 74–75.
7. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study // *BMC Pulm. Med*. 2010. Vol. 10. P. 1.
8. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma // *Thorax*. 2010. Vol. 65. № 5. P. 384–390.
9. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков // *Аллергология*. 2005. № 2. С. 41–49.
10. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-treat Severe Asthma – European Respiratory Monograph. № 51. European Respiratory Society, 2011.

Inhaled corticosteroids with minimal adverse effects and maximal anti-inflammatory activity for the successful up-to-date treatment of asthma

D.S. Fomina

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergy Department

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

The author discusses the problem of achieving asthma control from the positions of clinical phenotyping and endotyping. Low-dose inhaled corticosteroid preparations, e.g. mometasone furoate dry powder inhaler (Asmanex Twisthaler) which is characterized by minimal adverse effects, maximal anti-inflammatory activity and simplicity in use, will promote patients' compliance and asthma control maintenance in young and middle-aged patients with uncomplicated asthma and predominating eosinophilic inflammation.

Key words: bronchial asthma, eosinophilic inflammation, compliance, inhaled corticosteroids, mometasone furoate, Asmanex Twisthaler



Международные рекомендации по диагностике и лечению наследственных и приобретенных ангиоотечек

О.С. Дробик

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Дробик, olga-drobik@mail.ru

В статье изложены современные представления о патогенезе брадикининовых изолированных ангиоотечек, описаны подходы к диагностике, лечению и ведению пациентов согласно последним международным рекомендациям.

Ключевые слова: ангиоотек, наследственный ангиоотек, брадикинин, C₁-ингибитор, икатибант

Введение

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкая аутосомно-доминантная болезнь, вызываемая мутациями гена ингибитора C₁ (C₁-INH), приводящими к снижению уровня плазменного C₁-ингибитора или нарушению функции белка. Впервые НАО описал У. Ослер (W. Osler) в 1888 г., а в 1963 г. В. Дональдсон (V.H. Donaldson) и Р. Эванс (R.R. Evans) охарактеризовали причину этого заболевания как биохимический дефект – дефицит ингибитора C₁-эстеразы. По данным зарубежных публикаций, НАО встречается повсеместно с частотой примерно 1:50 000 – 1:100 000. В связи с низкой выявляемостью НАО и отсутствием достаточной информированности врачей других специальностей об этом заболевании достоверные данные о распространенности НАО среди населения России отсутствуют. Несмотря на редкую встречаемость, НАО представляет серьезную проблему практической медицины,

что обусловлено тяжестью обострений, а в некоторых случаях высокой вероятностью летального исхода болезни.

Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – AAAAI), Американский колледж аллергологии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology – ACAAI), Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology – EAACI), а также Всемирная организация аллергии (World Allergy Organisation – WAO) создали международные рекомендации по диагностике и лечению пациентов, страдающих наследственными и приобретенными ангиоотеками [1]. В этом согласительном международном документе нашли отражение последние достижения в области патогенеза изолированных ангиоотечек. Руководство содер-

жит определение и классификацию ангиоотека, описывает особенности патогенеза, подходы к терапии и ведению пациентов. Рассмотрим основные положения этого международного консенсуса (2012). Надеемся, это поможет специалистам выстроить алгоритм обследования и эффективного лечения данного заболевания.

Механизмы развития брадикининовых ангиоотечек

Ангиоотек – это сосудистая реакция глубоких слоев кожи и слизистых оболочек, сопровождающаяся местным расширением и повышением проницаемости кровеносных сосудов, в результате чего возникает отек ткани [2]. Отек является асимметричным, при надавливании на нем не остается следов; отек исчезает бесследно. Ангиоотек вызывается временным повышением проницаемости кровеносных сосудов, опосредованным выбросом одного или нескольких медиаторов. Специфические клеточные механизмы, которые повышают проницаемость эндотелия при ангиоотеке, до конца не изучены. Однако основными медиаторами, вызывающими большинство случаев ангиоотечек, являются гистамин и брадикинин.

За возникновение ангиоотечек у пациентов с НАО ответственен брадикинин [3]. Именно поэтому, говоря о наследственных



и приобретенных ангиоотеках, мы будем исходить из того, что на сегодняшний день эта группа изолированных ангиоотеков классифицируется как брадикининовые ангиоотеки. Брадикинин – это нанопептид, вырабатываемый при активации контактной системы, потенциально способный повышать сосудистую проницаемость путем связывания со своим рецептором (B_2 -рецептор к брадикинину) на эндотелиальных клетках сосудов. В зависимости от фармакологических свойств выделяют 2 подтипа рецепторов к брадикинину: $BKR1$ и $BKR2$. Брадикинин расщепляется из высокомолекулярного кининогена калликреином плазмы, который физиологически продуцируется из зимогена посредством активации фактора XII свертываемости крови (ФХII) при активации контактной системы. Механизм, который приводит к активации контактной системы *in vivo*, на сегодняшний день не изучен. В свою очередь, C_1 -ингибитор на нескольких этапах участвует в контроле активации контактной системы, являясь важным ингибитором ФХII и калликреина плазмы. При пониженном уровне или нарушении функции C_1 -ингибитора может возникнуть выброс брадикинина и образование ангиотека [4, 5]. После воздействия иницирующего фактора недостаточность C_1 -ингибитора ведет к неадекватной выработке брадикинина – повышается сосудистая проницаемость, вызывая расши-

рение сосудов и сокращение висцеральной гладкой мускулатуры, и последующий выход жидкости в ткани вызывает незудящий отек. Таким образом, в плазме пациентов с брадикининовыми ангиоотеками наблюдается высокий уровень брадикинина ввиду недостаточности C_1 -ингибитора.

Классификация брадикининовых ангиоотеков

Опосредованный брадикинином ангиоотек может быть либо наследственным, либо приобретенным.

На сегодняшний день выделяют две формы НАО [4–8]: 1) НАО вследствие недостаточности C_1 -ингибитора и 2) НАО с нормальными или почти нормальными антигенными и функциональными уровнями C_1 -ингибитора.

НАО вследствие недостаточности C_1 -ингибитора представлен двумя типами ангиоотеков и разделен на основании антигенного уровня C_1 -ингибитора: НАО 1-го типа (НАО-1) характеризуется низкими антигенными и функциональными уровнями C_1 -ингибитора, в то время как НАО 2-го типа (НАО-2) возникает вследствие дисфункции C_1 -ингибитора и характеризуется нормальным (или) повышенным антигенным, но пониженным функциональным уровнем C_1 -ингибитора (табл. 1).

В свою очередь существует два подтипа НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора: НАО, возникающий по причине мутации фактора

XII свертываемости крови, и НАО, возникающий по неизвестной причине. Первый подтип ранее называли эстрогензависимым вариантом ангиотека, в настоящее время выделяют группу пациентов с рецидивирующими ангиоотеками и семейным анамнезом заболевания, у которых была выявлена мутация в гене, локализованном в V хромосоме и кодирующем XII 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. Помимо генетически детерминированной встречается приобретенная недостаточность ингибитора C_1 (ПНИС), что выражается приобретенными ангиоотеками. Приобретенный ангиоотек отличается отсутствием у больных отягощенного наследственного анамнеза и поздним началом заболевания (в возрасте 40 лет и старше). Распространенные и редкие причины ПНИС могут быть связаны с патологией желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, половых органов, эндокринного и метаболического генеза, возникать при гематологических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях, а также

Таблица 1. Классификация ангиоотеков

Категория	Опосредованные брадикинином ангиоотеки				Идиопатический ангиоотек с нормальным уровнем C_1 -INH
	Нарушение/недостаточность C_1 -INH		Нормальный уровень C_1 -INH		
Семейный анамнез ангиоотеков	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Заболевание	НАО-1, НАО-2	ПНИС	НАО с нормальным уровнем C_1 -INH	Индукцированный препаратом АО (например, ИАПФ), неклассифицированный АО	Неклассифицированный ангиоотек

Здесь и далее. ИАПФ – ингибитор ангиотензин-1-превращающего фермента; ПНИС – приобретенный ангиоотек вследствие недостаточности ингибитора C_1 -INH; АО – ангиоотек; C_1 -INH – ингибитор C_1 ; НАО-1 – наследственный ангиоотек типа 1 (вследствие недостаточности ингибитора C_1); НАО-2 – наследственный ангиоотек типа 2 (вследствие нарушения функции ингибитора C_1).

«Неклассифицированный» означает, что причина ангиотека не была определена. Согласно доказательствам высокой степени надежности, брадикинин является медиатором, вызывающим ангиоотек при НАО-1/2 в связи с ИАПФ; при НАО с нормальным уровнем C_1 -INH роль брадикинина определяется, но требуются дополнительные доказательства для подтверждения данного утверждения.



при распространенных инфекционных и паразитарных заболеваниях. Так, описаны случаи приобретенных ангиоотечек на фоне ВИЧ-инфекции, множественной миеломы, различных лимфопролиферативных заболеваний, коллагенозов, хронических гепатитов В и С. Нередко ПНИС манифестируют за несколько лет до развития основного заболевания (табл. 2). Иногда такой ангиоотек является первым клиническим проявлением лейкоза [9].

Выделяют два типа приобретенных ангиоотечек. ПНИС 1-го типа связан с повышением катаболизма ингибитора C_1 -эстеразы при лимфопролиферативных заболеваниях. При ПНИС 2-го типа происходит продукция IgG- и IgM-аутоантител к ингибитору C_1 -эстеразы, что приводит к его инаktivации.

Развитие ПНИС связано с образованием иммунных комплексов при лимфопролиферации, которые в избыточном количестве активируют систему комплемента, приводя к выработке большого количества анафилотоксинов. При ПНИС на фоне лимфопролиферативных заболеваний образуется большое количество антиидиотипических антител, формируются иммунные комплексы и происходит повышенное потребление C_1q . В отличие от НАО, где синтез C_1 -ингибитора имеет дефект, ПНИС характеризуется наличием большого числа аутоантител, действующих на молекулы C_1q и, следовательно, на C_1 -ингибитор. Повышенный катаболизм C_1q превосходит регуляторные возможности C_1 -ингибитора, создается относительный дефицит пос-

леднего, что приводит к развитию брадикининовых отеков [9]. Ангиоотек также может вызываться ингибитором ангиотензин-1-превращающего фермента (ИАПФ), который препятствует разрушению брадикинина [5].

Особенности клинических проявлений брадикининовых ангиоотечек

Обычно НАО дебютирует в первые два десятилетия жизни, чаще в пубертатный период. Частота приступов – в значительной степени варьирующий показатель. Чаще всего симптомы заболевания начинают беспокоить пациента в детстве [10–12] и более активно проявляться приблизительно в период полового созревания [10]. Потенциальным триггером обострения является механическая травма, интенсивность которой может быть разной – от легкого сдавления одежды или легкого ушиба до перелома кости, хирургическое вмешательство, малоинвазивные диагностические процедуры, экстракция зуба, лекарственные препараты (ИАПФ, пероральные контрацептивы, содержащие эстроген, препараты заместительной гормональной терапии), инфекции, стресс, алкоголь. Для изолированных брадикининовых ангиоотечек характерна постепенная 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.

НАО-1/2

Клинические проявления НАО характеризуются рецидивирую-

щими отеками различной локализации: кожи лица (губы, периорбитальная область), шеи, туловища, конечностей, слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей, желудочно-кишечного (приступообразная боль в животе) и урогенитального трактов. Приступы могут длиться от 72 до 96 часов и часто проходят в тяжелой форме, тем самым снижая дееспособность, качество жизни пациентов, и могут быть сопряжены со значительными осложнениями и риском смерти [13, 14].

Рецидивирующие периферические и абдоминальные отеки составляют 50% случаев всех приступов. Более чем у 50% пациентов в течение жизни происходит хотя бы один приступ верхних дыхательных путей с риском асфиксии. 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 ангиоотечек сопровождается гигантской кольцевидной эритемой (*erythema annulare*), обильными бледными высыпаниями мультиформного характера, не сопровождающимися зудом, жжением и местной гиперемией. Продромальный период предшествует приступу за несколько часов или за день (продолжительность действия предшествующих симптомов – до 1 дня) у 50% пациентов с НАО [12, 13].

НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора

Клинические проявления НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора напоминают проявления НАО-1/2, однако имеют следующие отличия: меньше приступов, интервалы между приступами длиннее, больше доля приступов периферических и фасциальных отеков, абдоминальные приступы происходят гораздо реже, отсутствие предшествующей приступу кольцевидной эритемы, выше возраст начала проявления приступов [15–17] (табл. 3). Отличительной особенностью болезни является зависимость симптомов от высо-

Таблица 2. Причина приобретенной недостаточности ингибитора C_1 -INH

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
Солідные опухоли	Аденокарциномы прямой кишки, легких, желудка, яичников, матки, печени
Паразитарные инвазии	Эхинококкоз



кого уровня эстрогенов, соответственно, характерны обострения болезни во время беременности, применения пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Болезнь чаще протекает тяжелее у женщин, чем у мужчин. В рамках наследственности предполагается аутосомно-доминантный тип наследования; однако пенетрантность при этом ниже, чем при НАО-1/2.

ПНИС

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

Ангиоотеки, вызываемые ИАПФ

Ангиоотеки, возникающие при приеме ИАПФ, имеют четкую локализацию – формируются фасциальные отеки, отеки гортани [18]. Реже встречаются абдоминальные ангиоотеки. Риск возникновения ангиотека при приеме ИАПФ выше среди курильщиков, афроамериканцев и женщин; у пациентов с сахарным диабетом риск возникновения ангиотека, вызванного приемом ИАПФ, ниже [18–21]. Ангиоотек чаще всего проявляется в первый месяц лечения ИАПФ; однако более чем у 25% пациентов первый приступ ангиотека происходит через шесть месяцев от начала лечения ИАПФ или позже; у некоторых пациентов первый приступ произошел после нескольких лет приема ИАПФ. Приблизительно у 50% пациентов наблюдается рецидив ангиотека, продолжительность которого исчисляется в месяцах после отказа от ИАПФ [22].

Диагностика брадикининовых ангиооотеков

НАО вследствие недостаточности C_1 -ингибитора

Для НАО 1-го типа характерен низкий уровень C_1 -ингибитора, тогда как при НАО 2-го типа уровень C_1 -ингибитора может сохранять-

Таблица 3. Особенности клинических проявлений брадикининовых ангиооотеков

Характеристики ангиоотека	Клинические проявления
Отек, сопровождающийся крапивницей	Отек опосредован дегрануляцией тучных клеток, может быть опосредован IgE-, не IgE-механизмами или быть неклассифицируемым
Продолжительность отека	При опосредованном брадикинином отеке продолжительность часто ≥ 72 часов
Ангиоотек кишечника	Очень часто при НАО-1/2 или ПНИС; реже – при НАО с нормальным уровнем C_1 -INH; нетипично, однако возможно при связанном с ИАПФ ангиооотеке; очень нетипично при опосредованном тучными клетками ангиооотеке
Преимущественно фасциальные отеки, отеки гортани	Напоминает индуцированный ИАПФ ангиоотек или НАО с нормальным уровнем C_1 -INH
Предшествующие симптомы	Типично для НАО, возникают у 50% (до 50%) пациентов с НАО
Семейный анамнез	Имеются случаи болезни в семье у 75% пациентов с НАО вследствие недостаточности C_1 -INH; необходимый элемент для диагностики НАО с нормальным уровнем C_1 -INH при отсутствии мутации ФХII-гена

ся в норме или даже превышать нормальные значения при низких показателях функциональной активности C_1 -ингибитора. При снижении C_8 -, C_9 -компонентов комплемента возможно более тяжелое течение заболевания. У детей исследования уровня C_4 -компонента комплемента и уровня и функциональной активности C_1 -ингибитора рекомендуется проводить в возрасте старше 1 года. Определение уровня C_4 является основным, оправданным по затратам скрининговым тестом при наследственных отеках, однако в редких случаях C_4 может быть нормальным между атаками. При нормальном уровне C_4 -фракции вероятность отсутствия НАО у пациента составляет 96% и, как правило, нет необходимости в дальнейших диагностических процедурах. Нормальный уровень C_4 при приступах ангиотека является сильным аргументом в пользу другого диагноза.

Применяются следующие лабораторные критерии диагноза НАО:

- уровни антигена C_1 -ингибитора, составляющие $< 50\%$ от нормы (при двух отдельных определениях) у пациента в возрасте более 1 года вне приступа;
- уровни функциональной активности C_1 -ингибитора $< 50\%$ от нормы (при двух отдельных определениях) у пациента в возрасте более 1 года вне приступа;

- мутация гена C_1 -ингибитора, приводящая к нарушению синтеза и/или функции соответствующего белка.

Следует подчеркнуть важность обследования близких родственников больного, так как лица с неустановленным диагнозом НАО в 35% случаев подвержены риску смерти.

НАО с нормальными или почти нормальными антигенными и функциональными уровнями C_1 -ингибитора

Рекомендовано проведение генетического исследования пациентов для выявления мутации в гене, локализованном в V хромосоме и кодирующем XII фактор свертываемости крови. При обнаружении мутации диагноз НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора может быть подтвержден. Однако отсутствие мутации ФХII-гена не исключает данный диагноз [13, 23, 24].

ПНИС

При подозрении на ПНИС следует в каждом случае провести поиск возможного лимфопролиферативного заболевания, системной красной волчанки, гепатита или других заболеваний. Важным отличием ПНИС является низкий уровень C_1q -компонента комплемента, поэтому определение C_1q имеет существенное значение для дифференциальной диагностики



приобретенных и наследственных брадикининовых ангиоотекков. Кроме того, у пациентов с ПНИС целесообразно исследование уровня антитела к C₁-ингибитору для исключения аутоиммунного механизма ПНИС (табл. 4).

Лечение брадикининовых изолированных ангиоотекков

Лечение НАО можно разделить на лечение приступов (лечение по необходимости) и профилактическое лечение (краткосрочное и долгосрочное). У всех пациентов с недостаточностью C₁-ингибитора должен быть составлен индивидуальный план по методам купирования ангиоотекков и долгосрочной профилактике приступов.

Первичная профилактика приступов
Первичная профилактика приступов предполагает:

- ✓ выявление триггерных факторов приступов:
 - инфекции (например, *Helicobacter pylori*);
 - эстрогены (контрацептивы и заместительная гормональная терапия);
 - лекарственные препараты (ИАПФ / блокаторы рецепторов AT-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
Стандартные при ангиоотекке средства лечения, такие как эпинефрин, глюкокортикостероиды или антигистаминные средства, абсолютно не эффективны и не рекомендуются для лечения пациентов с брадикининовыми ангиоотекками. Показаниями для назначения долгосрочной 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 [25–27] (табл. 5).

При назначении препаратов нужно помнить, что и эффективность воздействия, и побочные эффекты 17-альфа алкилированного андрогенного стероида дозозависимы [25, 29, 30]. Таким образом, у всех пациентов назначенные дозы базисного препарата должны медленно стремиться к наиболее низким, но способным контролировать

Таблица 4. Лабораторные критерии для различных типов брадикининовых ангиоотекков

Тип ангиоотека	Антигенный уровень C1-INH	Функциональный уровень C1-INH	Уровень C4	Уровень C1q
НАО-1	Низкий	Низкий	Низкий	Нормальный
НАО-2	Не установлен	Низкий	Низкий	Нормальный
НАО с нормальным уровнем C1-INH	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный
ПНИС	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Ангиоотек вследствие ИАПФ	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Неклассифицированный ангиоотек	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный

Таблица 5. 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 в 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, гипертензия, атерогенность.</p> <p><i>Редкие:</i> замедление роста у детей, маскулинизация, холестаз, множественные мелкие кровоизлияния печени, гепатоцеллюлярная карцинома</p>
Станазол*	2 мг в 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 (0,025 г/кг 3 раза в день – макс. 0,1 г/кг 2 раза в день)	<p><i>Частые:</i> тошнота, головокружение, диарея, зависящая от положения тела гипотензия, 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)	

* По некоторым литературным данным, станазол обладает меньшим количеством побочных эффектов, чем даназол [28].



Таблица 6. Рекомендованные в исследованиях для лечения НАО лекарственные препараты

Препараты	Показания	Дозы	Механизм действия	Побочные эффекты
Концентрат С ₁ -ингибитора (Cinryze, Berinert)	Острые атаки, краткосрочная и длительная профилактика	1000 U внутривенно	Подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания XIIa и XIa, CIs, CIr, MASP1, MASP2 и плазмин	<i>Редкие:</i> анафилаксия, теоретический риск передачи инфекционных заболеваний
Рекомбинантный С ₁ -ингибитор (Ruconest/Rhucin)	Острые атаки, краткосрочная профилактика	50–100 U внутривенно	Подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания XIIa и XIa, CIs, CIr, 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 В ₂ (Firazyr)	Острые атаки	30 мг подкожно	Специфический антагонист рецепторов (В ₂) брадикинина	<i>Частые:</i> дискомфорт в месте введения

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

Краткосрочная профилактика приступов

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

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) [31, 32]. При срочных операциях за 1 час до операции или непосредственно перед оперативным вмешательством назначаются инфузии 300–400 мл свежемороженой плазмы. Краткосрочную профилактику можно проводить посредством введения 1000–2000 U концентрата С₁-ингибитора или, при отсутствии такового, посредством инъекции 2 U (10 мл/кг для детей) обработанной методом «растворитель/детергент» плазмы

или свежемороженой плазмы за несколько (до 6) часов до начала запланированной процедуры [31, 33, 34]. Ввиду отсутствия исследований по оценке сравнительной эффективности этих препаратов при краткосрочной профилактике, рекомендации основаны на экспертном мнении и небольших неконтролируемых наблюдательных исследованиях [32, 35]. Для проведения процедур неотложной помощи и для беременных пациенток предпочтительно введение концентрата С₁-ингибитора [36]. Доза препарата при краткосрочном лечении по необходимости (С₁-ингибитор, экаллантин или икатибант) должна быть доступна в готовом виде, в частности при проведении стоматологических процедур или операций, в рамках которых требуется интубация.

Лечение острого приступа НАО

В настоящее время для лечения НАО рекомендованы и применяются на практике в различных странах препараты, представленные в таблице 6. Эти препараты эффективны и безопасны как для лечения острых атак, так и для краткосрочной профилактики приступов ангиоотеков [9]. Эффективность препаратов максимальна, если их вводить в начале приступа. В Российской Федерации чаще всего при лечении приступа НАО применяют свежемороженую плазму, которая содержит С₁-ингибитор из расчета 10–15 мл/кг/сут. В сравнении с андрогенами лечение свежемороженой плазмой более

дорогостоящее и менее безопасное, так как связано с риском инфицирования (гепатит В и С, ВИЧ-инфекции), но в целом считается более эффективным в предотвращении или минимизации атак [37]. Международные рекомендации указывают, что «свежемороженая плазма должна использоваться для лечения приступов НАО, когда другое проверенное эффективное лечение недоступно. Свежемороженая плазма в целом эффективна при лечении острых приступов ангиоотека; однако иногда эффективность не проявляется или может произойти резкое ухудшение в отношении симптомов» [38]. Также в соответствии с рекомендациями при остром приступе НАО необходимо увеличить дозу базисной терапии даназолом.

Лечение особых групп:

дети, женщины, беременные
Изменение уровня эстрогена в связи с половым созреванием, менопаузой или заместительной гормональной терапией, пероральным приемом противозачаточных средств или беременностью может вызвать или привести к развитию тенденции к более частым и/или тяжело протекающим приступам у некоторых женщин с недостаточностью С₁-ингибитора [35]. В отношении беременных пациенток с более серьезными приступами НАО проведение долгосрочной профилактики считается целесообразным вмешательством, поскольку возможность благотворного действия удовлет-



воряет критериям «риск/польза», определяемым для данного лечения [39]. Долгосрочная профилактика при беременности подбирается индивидуально, в тесном взаимодействии с пациенткой. Лечение андрогенными стероидами противопоказано в период беременности [28], предпочтение отдается концентрату C_{11} -ингибитора, применение которого также рекомендовано женщинам, которые планируют беременность [40]. Приступы ангиоотека при родах и родоразрешении возникают относительно редко. На данный момент клинические исследования эффективности и безопасности новых препаратов у детей не проводились. Однако согласно клиническому опыту по применению C_{11} -ингибитор-заместительной терапии у детей использование данных препаратов предпочтительно с точки зрения «риск/польза» [41]. Идентификация брадикинина как ключевого медиатора симптомов НАО привела к клинической разработке икатибанта, антагониста рецептора брадикинина B_2 , в качестве способа лечения НАО 1-го и 2-го типов. Икатибант получил лицензию в 38 странах мира в качестве препарата, вводимого подкожно специалистами здравоохранения или самостоятельно, для лечения приступов НАО 1-го и 2-го типов у взрослых пациентов. Специфический антагонист рецепторов (B_2) брадикинина (икатибант) зарегистрирован и в России под торговым наименованием Фиразир для лечения острых приступов НАО. Фиразир – синтетический декапептид с аналогичной брадикинину структурой и одинаковой аффинностью к B_2 -рецепторам, специфичен к B_2 -рецепторам и обладает достаточным биологическим периодом полувыведения. Вводится подкожно в острую фазу отека по 3 мл (шприц в комплекте с иглой инъекционной) [9].

Противопоказаниями для применения препарата являются:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам);

- одновременный прием ИАПФ;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Фиразир рекомендуется применять с осторожностью при сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку, учитывая свойства антагониста рецепторов брадикинина 2-го типа, нельзя исключить возможность ухудшения функции миокарда и снижения коронарного кровообращения. Икатибант также может снижать положительный нейропротективный эффект брадикинина поздней фазы, хотя отмечен факт положительного влияния блокады рецепторов B_2 в острый период нарушения мозгового кровообращения. Следовательно, назначать икатибант пациентам в первые недели инсульта можно только при развитии жизнеугрожающих отеков, под строгим наблюдением врача.

Препарат рекомендован для самостоятельного введения пациентами.

Большой интерес представляет один из последних обзоров по результатам использования икатибанта. Проведено международное проспективное наблюдательное исследование, в котором проанализированы данные пациентов, получавших икатибант при приступах НАО в период июль 2009 г. – февраль 2012 г. [42]. В анализ включено 426 приступов различной локализации у 136 пациентов с НАО 1-го и 2-го типов. Самостоятельное введение икатибанта приводило к раннему облегчению симптомов и к сокращению продолжительности приступов в сравнении с лечением специалистами здравоохранения. На долю приступов, которые лечили в срок 1 час с момента начала приступа, приходилось в два раза больше пациентов, самостоятельно вводивших икатибант, чем пациентов, которым икатибант вводили специалисты здравоохранения (44% приступов против 22% приступов соответственно; $p = 0,001$). Икатибант вводился в течение первых 2 часов с момента начала отека бо-

лее чем в 60% случаев пациентами в группе самостоятельного введения препарата против 44% случаев приступов у пациентов, помощь которым оказывали специалисты здравоохранения ($p = 0,016$). Продолжительность приступов, которые лечили самостоятельно, была короче, чем таковая приступов, которые лечили специалисты здравоохранения ($p < 0,05$). Так, доля приступов длительностью до 4 часов составила 25,8% против 39%, от 4 до 10 часов – 25,8% против 13,7% и более 10 часов – 48,5% против 47,3% у пациентов, которым инъекции икатибанта делали специалисты здравоохранения, и у пациентов, вводивших икатибант самостоятельно, соответственно.

Результаты этого исследования показали, что раннее применение икатибанта у пациентов с приступами НАО 1-го и 2-го типов (в частности, в течение 1 часа с момента начала приступа) приводит к уменьшению продолжительности приступа ангиоотеков вне зависимости от его локализации (абдоминальный или кожный) или степени его тяжести. Приступы, которые находятся на ранней стадии развития, лучше поддаются лечению, чем приступы, которые продолжаются длительное время (табл. 7).

В ходе исследования не было отмечено статистически значимых отличий во времени разрешения приступа при введении икатибанта самостоятельно или специалистом здравоохранения. При этом режим самостоятельного введения икатибанта предпочтителен, так как по причине более раннего введения препарата сокращалась продолжительность приступа. Введение пациентом Фиразира самостоятельно упрощает лечение, сокращает продолжительность приступов, уменьшает потребность обращения за помощью к специалистам здравоохранения пациентов, у которых возникают приступы отека гортани. Все вышеперечисленные характеристики могут оказать положительное влияние на контроль НАО.



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: 000 «Шайер Рус»
121099, Москва, Смоленская пл, 3.
Тел. +7 495 981 34 91, Факс +7 495 937 82 00. [www. Shire.com](http://www.Shire.com)

Таблица 7. Раннее лечение икатибантом и средняя продолжительность приступов (по локализации приступов)

Локализация приступов	Время с момента начала приступа до начала лечения, ч	Количество приступов	Средняя продолжительность приступа (стандартная погрешность), ч	Медиана	Значение p
Абдоминальные	< 1	36	6,5 (9,4)	2,0	
	≥ 1	69	14,6 (11,5)	12,0	< 0,001
	< 2	63	8,3 (10,6)	2,1	
	≥ 2	42	17,1 (10,8)	14,4	< 0,001
	< 5	76	9,7 (11,5)	4,6	
	≥ 5	29	17,4 (9,7)	15,0	0,002
Кожные	< 1	27	5,7 (12,2)	1,3	
	≥ 1	43	20,3 (23,4)	15,3	0,004
	< 2	37	5,7 (10,7)	2,0	
	≥ 2	33	24,7 (25,1)	21,0	< 0,001
	< 5	47	6,0 (9,6)	3,0	
	≥ 5	23	32,3 (26,6)	24,0	< 0,001

Несмотря на то что неясно, почему раннее лечение икатибантом является более эффективным, чем введение препарата по прошествии нескольких часов (особенно в связи с тем, что приступы ангиоте-

ков могут развиваться в течение первых 12–24 часов), тем не менее результаты этого исследования имеют большое значение и свидетельствуют в пользу применения икатибанта в режиме раннего са-

мостоятельного введения. Пациентам, у которых возникают приступы отека гортани, рекомендовано обратиться за медицинской помощью после введения препарата.

Вместо заключения

Непредсказуемый характер и тяжесть протекания НАО сопряжены с физическим, эмоциональным и экономическим бременем для пациентов и их семей.

Авторы международного консенсуса по лечению наследственного и приобретенного ангиотека рекомендуют включать в национальные программы развития здравоохранения следующие пункты:

- образовательные программы по НАО для населения и специалистов в области здравоохранения;
- улучшение доступности лабораторных анализов;
- основание справочных центров по НАО в каждом регионе;
- создание групп поддержки для пациентов и с целью помощи специалистам в области здравоохранения. 🌟

Литература

1. Lang D.M., Aberer W.J., Bernstein A. et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. Vol. 109. № 6. P. 395–402.
2. Kaplan A.P., Greaves M.W. Angioedema // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. Vol. 53 № 3. P. 389–392.
3. Cugno M., Zanichelli A., Foieni F. et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress // *Trends Mol. Med.* 2009. Vol. 15. № 2. P. 69–78.
4. Cugno M., Nussberger J., Cicardi M., Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema // *Int. Immunopharmacol.* 2003. Vol. 3. № 3. P. 311–317.
5. Kaplan A.P., Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104. № 3. P. 193–204.
6. Cicardi M., Zanichelli A. The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema // *Curr. Mol. Med.* 2010. Vol. 10. № 4. P. 354–360.
7. Bork K., Wulff K., Hardt J. et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. № 1. P. 129–134.
8. Cichon S., Martin L., Hennies H.C. et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. № 3. P. 1098–1104.
9. Дробик О.С. Наследственные ангиотеки – принципы диагностики и терапии // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012. № 1. С. 46–54.
10. Farkas H., Varga L., Szeplaki G. et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120. № 3. P. 713–722.
11. Agostoni A., Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients // *Medicine (Baltimore).* 1992. Vol. 71. № 4. P. 206–215.
12. Prematta M.J., Kemp J.G., Gibbs J.G. et al. Frequency, timing, and type of prodromal symptoms associated with hereditary angioedema attacks // *Allergy Asthma Proc.* 2009. Vol. 30. № 5. P. 506–511.
13. Frank M.M., Gelfand J.A., Atkinson J.P. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management // *Ann. Intern. Med.* 1976. Vol. 84. № 5. P. 586–593.
14. Bowen T., Cicardi M., Bork K. et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100. № 1. Suppl. 2. P. S30–S40.
15. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1-inhibitor // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 15.
16. Bork K. Hereditary angioedema with normal c1-inhibition // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 280–285.
17. Bork K., Gül D., Hardt J., Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor: clinical symptoms and course // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. № 11. P. 987–992.
18. Byrd J.B., Adam A., Brown N.J. Angiotensin-converting en-



- zyme inhibitor-associated angioedema // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006. Vol. 26. № 4. P. 725–737.
19. Brown N.J., Ray W.A., Snowden M., Griffin M.R. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 60. № 1. P. 8–13.
 20. Gibbs C., Lip G., Beevers D. Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 48. № 6. P. 861–865.
 21. Miller D., Oliveria S., Berlowitz D. et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin converting enzyme inhibitors // *Hypertension.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 1624–1630.
 22. Beltrami L., Zanichelli A., Zingale L. et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. № 11. P. 2273–2277.
 23. Dewald G., Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 343. № 4. P. 1286–1289.
 24. Duan Q.L., Binkley K., Rouleau G.A. Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 4. P. 906–910.
 25. Sloane D.E., Lee C.W., Sheffer A.L. Hereditary angioedema: safety of long-term stanazolol therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 3. P. 654–658.
 26. Gompels M.M., Lock R.J., Abinun M. et al. C1-inhibitor deficiency: consensus document // *Clin. Exp. Immunol.* 2005. Vol. 139. № 3. P. 379–394.
 27. Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K.E. et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. Suppl. 3. P. S51–S131.
 28. Sheffer A.L., Fearon D.T., Austen K.F. Hereditary angioedema: a decade of management with stanazolol // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987. Vol. 80. № 6. P. 855–860.
 29. Bork K., Bygum A., Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients // *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* 2008. Vol. 100. № 2. P. 153–161.
 30. Cicardi M., Castelli R., Zingale L.C., Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 99. № 2. P. 194–196.
 31. Gelfand J.A., Sherins R.J., Alling D.W., Frank M.M. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 295. № 26. P. 1444–1448.
 32. Craig T.J. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema // *Allergy Asthma Proc.* 2008. Vol. 29. № 3. P. 225–231.
 33. Bork K., Hardt J., Staubach-Renz P., Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1-inhibitor concentrate: a retrospective study // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* 2011. Vol. 112. № 1. P. 58–64.
 34. De Serres J., Gröner A., Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: a review // *Transfus. Apher. Sci.* 2003. Vol. 29. № 3. P. 247–254.
 35. Bouillet L., Longhurst H., Boccon-Gibod I. et al. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 199. № 5. P. 484, e1–e4.
 36. Zuraw B.L., Busse P.J., White M. et al. Nanofiltered C1-inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 6. P. 513–522.
 37. Jaffe C.J., Atkinson J.P., Gelfand J.A., Frank M.M. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975. Vol. 55. № 6. P. 386–393.
 38. Prematta M., Gibbs J.G., Pratt E.L. et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* 2007. Vol. 98. P. 383–388.
 39. Czaller I., Visy B., Csuka D. et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 152. № 1. P. 44–49.
 40. Farkas H., Jakab L., Temesszentandrasi G. et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 4. P. 941–947.
 41. Kreuz W., Rusicke E., Martinez-Saguer I. et al. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema // *Transfusion.* 2012. Vol. 52. № 1. P. 100–107.
 42. Maurer M., Aberer W., Bouillet L. et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 2. P. e53773.

International guidelines for the diagnosis and management of hereditary and acquired angioedema

O.S. Drobik

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Olga Sergeevna Drobik, olga-drobik@mail.ru

The author presents current concept of pathogenesis of bradykinin-mediated isolated angioedema. Diagnosis, therapy and management of hereditary and acquired angioedema are discussed according to the recent international guidelines.

Key words: angioedema, hereditary angioedema, bradykinin, C1-inhibitor, icatibant



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»
Минздрава
России, кафедра
клинической
аллергологии

Непереносимость местных анестетиков. Алгоритм выбора препарата

Е.В. Передкова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Передкова, 7557437@gmail.com

В статье обсуждается проблема выбора препарата для местной анестезии с точки зрения предотвращения развития побочных реакций, связанных с его клиническим применением, приводятся основные правила подбора препарата в группах риска.

Ключевые слова: местные анестетики, побочные реакции

Введение

Эффективность и безопасность – это главные требования, предъявляемые к фармакологическим препаратам, используемым для лечения, профилактики и диагностики заболеваний, а также основные критерии успешного применения лекарственных средств (ЛС) в клинической практике. Одновременно с ростом числа ЛС увеличивается и возможность развития различных нежелательных реакций. Побочные реакции, возникающие при использовании ЛС, встречаются у 1/10 части населения планеты, но только 10% из них обусловлены лекарственной гиперчувствительностью [1]. Эти реакции

могут различаться клинической картиной, степенью тяжести и иметь разные исходы.

Как правило, фармакологические свойства лечебных и диагностических препаратов хорошо известны. Однако реакции гиперчувствительности врач не всегда может прогнозировать [1].

Побочная реакция на ЛС – это неожиданный нежелательный эффект, возникающий при применении препарата в терапевтической (профилактической, диагностической) дозе.

Лекарственная аллергия – это повышенная чувствительность к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы.

Типы нежелательных реакций, возникающих при использовании ЛС

Выделяют два типа нежелательных реакций, возникающих при использовании фармакологических средств.

Первый тип реакций – предсказуемые побочные действия, связанные с фармакологическим действием ЛС, зависят от используемой дозы, могут проявляться у любого пациента, составляют 75% всех побочных реакций на фармакологические средства. В фармацевтических справочниках и инструкциях по применению ЛС содержатся указания на возможность развития подобных реакций. Ниже представлены примеры прогнозируемых побочных реакций:

- токсичность препарата;
- токсические реакции, связанные с передозировкой и/или кумуляцией препарата;
- реакции, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС;
- реакции, вызванные взаимодействием ЛС;



- тератогенное действие ЛС;
- канцерогенное действие ЛС;
- смешанные реакции [2].

Побочные реакции второго типа непредсказуемы и связаны с реактивностью, а иногда генетическими особенностями пациента. Назовем варианты непредсказуемых побочных реакций:

- ✓ Неаллергическая врожденная гиперчувствительность (идиосинкразия). Обусловлена недостаточностью ферментов.
- ✓ Лекарственная гиперчувствительность:
 - аллергическая гиперчувствительность (истинные аллергические реакции: иммуноглобулин E(IgE)-опосредованные и не IgE-опосредованные). В этих реакциях участвуют иммунологические механизмы;
 - неаллергическая гиперчувствительность (псевдоаллергия). Развивается без участия иммунологических механизмов [2].

Неаллергическая врожденная гиперчувствительность (идиосинкразия, ферментопатия) – недостаток или неполная активация фермента, участвующего в метаболизме ЛС. Медикаментозные или диагностические средства могут воздействовать на ферментные системы, участвующие, например, в инактивации сывороточных кининов. При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы применение окислителей может привести к развитию у пациента гемолитической анемии. Индуцировать гемолиз у этой группы больных могут и сульфаниламиды, нитрофураны, препараты витамина К.

Реакции неаллергической гиперчувствительности, или псевдоаллергические реакции, не имеют иммунологических механизмов, но могут имитировать симптомы аллергической реакции. Развитие псевдоаллергических реакций при применении фармакологических средств может быть связано с прямым или опосредованным высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов, происходя-

щим под влиянием применяемого лекарственного препарата. Некоторые ЛС способны неиммунным путем активировать систему комплемента по альтернативному пути. В результате накапливаются промежуточные продукты активации, обладающие свойствами анафилоксинов, что приводит к повышению проницаемости мембран, дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина. Псевдоаллергические реакции могут иметь и иные механизмы. Нестероидные противовоспалительные препараты, салицилаты, тартразин могут вызывать нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Накопление брадикинина может происходить при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. При использовании сульфатов образуется оксид серы, обладающий свойствами бронхоконстриктора [2].

Аллергические реакции отличает участие иммунологических механизмов в их формировании. Такие реакции встречаются у небольшого количества пациентов, развитие их непредсказуемо. Постановка диагноза лекарственной аллергии представляет собой очень серьезное решение. В случае ошибочного отрицания лекарственной аллергии на ЛС дальнейшее его использование может привести к трагическому исходу. При гипердиагностике лекарственной аллергии пациент лишается возможности использования целой группы (иногда нескольких групп) препаратов, порой ему необходимых [3, 4].

При использовании ЛС возможно развитие психофизиологических побочных реакций. Они могут возникать у больных истерическим неврозом, при вегетативных расстройствах, а также у пациентов, перенесших в прошлом тяжелые осложнения лекарственной терапии.

Классификация местных анестетиков

Появление большого количества современных, малотоксичных местных анестетиков (МА) приве-

ло к расширению их использования в различных областях медицины и, к сожалению, к увеличению числа пациентов, у которых развиваются различные побочные реакции при их назначении. Местные анестетики – это лекарственные средства, которые обратимо угнетают возникновение и проведение импульсов в периферических нервах и нервных окончаниях, что приводит к потере чувствительности в ограниченных участках тела [5, 6]. Виды местной анестезии варьируют в зависимости от ее клинического применения в разных областях медицины:

- поверхностная анестезия – нанесение МА на кожу, конъюнктиву глаза, слизистую оболочку полости носа, рта, трахеобронхиального дерева, мочевых путей, в полость уха;
- инфильтрационная – стоматология, небольшие хирургические вмешательства;
- проводниковая анестезия – введение препарата в область нерва или сплетения;
- эпидуральная – введение МА между твердой мозговой оболочкой и надкостницей, выстилающей внутреннюю поверхность позвоночного канала;
- спинномозговая – введение МА непосредственно в цереброспинальную жидкость;
- внутривенная регионарная анестезия.

Применение этой группы ЛС не ограничивается сферой медицины. В косметических салонах перед проведением болезненных процедур МА наносят на кожу или применяют инъекционно. Пациент может сенсibilizироваться к препарату и забыть о том, что он получал процедуры у косметолога с применением МА. Чаще всего при опросе пациент не упоминает о таком применении МА и почти никогда не знает, какой именно препарат использовался. Это одна из причин разных по степени тяжести, а иногда и смертельных осложнений различных косметических процедур.

Химическое строение МА определяет их физико-химические харак-



теристики и клинические свойства. Местные анестетики состоят из гидрофобной (липофильной) ароматической группы, промежуточной эфирной или амидной цепи и гидрофильной вторичной или третичной аминогруппы. Большинство МА являются третичными аммониевыми основаниями, которые применяют в виде растворов водорастворимых солей, в основном гидрохлоридов. В основном препараты различаются по растворимости в липидах, связыванию с белками тканей и константе диссоциации [5, 6].

В зависимости от промежуточной цепи МА делятся на эфиры и амиды (таблица). Первая группа местных анестетиков (группа эфиров) включает сложные эфиры бензойной кислоты (кокаин, Бенкаин), сложные эфиры парааминобензойной кислоты (прокаин, бутамбен), сложные эфиры аминокислот (тетракаин). Эфирные МА относительно нестабильны в растворах и в организме быстро гидролизуются псевдохолинэстеразой и некоторыми другими эстеразами. Один из продуктов гидролиза – парааминобензойная кислота, которая может вызывать аллергические реакции. Период полувыведения в плазме у этих препаратов очень короткий, поэтому их распределение в тканях плохо изучено.

Ко второй группе МА (группа амидов) относят амиды гетероциклической и ароматической кислот

(Совкаин, Новокаин), амиды ароматических аминов – анилиды (лидокаин, бупивакаин, мепивакаин, ропивакаин и др.). Амидные МА относительно стабильны в растворе и медленно гидролизуются микросомальными ферментами печени. Скорость метаболизма разных препаратов весьма переменчива: прилокаин – самый быстро метаболизируемый препарат, бупивакаин – самый медленный. У пациентов с нарушением функции печени амидные МА могут оказывать токсическое действие из-за удлинения периода полувыведения препарата; уменьшение печеночного кровотока приводит к замедлению инактивации МА.

Небольшое количество препаратов выводится в неизменном виде почками. Значительная доля МА после введения поступает в системный кровоток. Количество всосавшегося препарата и его пиковая концентрация в плазме зависят от дозы и присутствия в растворе вазоконстриктора (особенно при проводниковой и инфильтрационной анестезии). Одна и та же доза МА сопряжена с разным риском токсического воздействия и зависит от методики анестезии, степени васкуляризации тканей и взаимодействия с липидами тканей. Анестетики активно всасываются через слизистые оболочки. Связывание МА с белками плазмы влияет на фармакокинетику и фармакодинамику. Анестетики группы эфиров связываются с белками плазмы

незначительно (< 5–10%). Напротив, анестетики группы амидов активно связываются с белками, степень связывания колеблется от 55 до 95%. Связывание с белками влияет на проникновение МА через плацентарный барьер. После всасывания анестетика из зоны введения его концентрация в плазме зависит от скорости распределения в тканях и элиминации. Период полувыведения МА группы эфиров относительно короток (около 10 минут) из-за быстрого гидролиза под действием псевдохолинэстеразы. Напротив, конечный период полувыведения анестетиков группы амидов колеблется от 100 минут у лидокаина до 200 минут у бупивакаина. Патологические состояния могут изменять фармакокинетические свойства препаратов: сердечно-сосудистые заболевания, цирроз печени снижают клиренс, объем распределения и конечный период полувыведения МА. У новорожденных клиренс МА понижен, а период полувыведения, наоборот, повышен [6].

Перекрестные реакции местных анестетиков

Многие лекарственные средства имеют сходную химическую структуру и обладают перекрестными аллергенными свойствами. Среди МА эфирной группы перекрестные аллергические реакции встречаются довольно часто. Пациенту, страдающему аллергией к Новокаину, нельзя применять Анестезин, Дикаин. Между препаратами группы амидов и анилидов перекрестные аллергические реакции встречаются достаточно редко. Результаты исследований (аппликационные тесты) свидетельствуют о возможности развития перекрестных аллергических реакций между лидокаином, прилокаином, мепивакаином. Перекрестные аллергические реакции между препаратами первой (эфирной) и второй (амидной) групп отсутствуют. По многочисленным данным, применение МА группы амидов и анилидов значительно реже приводит к развитию побоч-

Таблица. Классификация местных анестетиков

Первая группа	Вторая группа
Эфиры парааминобензойной, аминокислотной и бензойной кислот	Амиды, анилиды и другие
<ul style="list-style-type: none"> ■ бензокаин (Анестезин) ■ бутамбен ■ прокаин (Новокаин) ■ тетракаин (Дикаин) ■ бутетаин ■ хлоропрокаин ■ циклометикаин ■ проксиметакаин 	<ul style="list-style-type: none"> ■ бупивакаин (Анекаин, Маркаин) ■ лидокаин (Ксилокаин, Лигнокаин) ■ мепивакаин (Скандонест) ■ дибукаин ■ прамокаин ■ артикаин (Ультракаин, Септонест, Убистезин) ■ тримекаин (Мезокаин) ■ эпидокаин (Дуранест) ■ ропивакаин (Наропин)



ных реакций, как аллергических, так и неаллергических.

МА эфирной группы, являясь производными бензойной, аминобензойной и парааминобензойной кислот, имеют общие антигенные свойства с препаратами, имеющими парааминогруппу и бензолсульфонамидную группу [2, 4]. Парааминогруппу содержат Новокаин и другие эфиры бензойной кислоты; Меновазин, Анестезол, Альмагель А и другие комбинированные лекарственные средства; Новокаинамид; сульфаниламиды; парааминобензойная кислота и ее производные; парааминосалициловая кислота и ее производные; этакридина лактат. Бензолсульфонамидную группу имеют сульфаниламиды; сульпирид; производные сульфонилмочевины (сахароснижающие, сульфокарбамид); диуретики, содержащие сульфамидную группу, связанную с кольцом бензола; тиазидные диуретики; ингибитор карбоангидразы; соталол; производные парааминобензойной кислоты; парааминосалициловая кислота. При аллергии к препаратам этих групп нельзя использовать МА эфирной группы.

Пациент может sensibilizироваться, применяя лекарства, в состав которых входят МА. Так, бензокаин (Анестезин) входит в состав препаратов Альмагель А, Анбитал, Белластезин, Павестезин, Меновазин, свечей Анестезол. Лидокаин содержится в препаратах Ауробин, Лидактон, Стрепсилс Плюс, свечах Прокто-Гливенол, Лидохлор (гель для местного применения, содержит лидокаина гидрохлорид и хлоргексидина глюконат).

Прокаин (Новокаин) входит в состав Солутана, мази и свечей Геморoid, Сульфокамфокаина (комплексное соединение сульфокамфорной кислоты и Новокаина). Тримекаин содержится в мазях Диоксиколь, Диоксизоль, Левосин.

На практике перекрестная реактивность фармакологических средств учитывается не всегда. Нельзя забывать, что комплексные препараты могут содержать

вещество, к которому пациент sensibilizирован.

Побочное действие местных анестетиков

Местные анестетики могут вызывать токсические, аллергические и псевдоаллергические реакции. Большинство побочных эффектов, возникающих при применении МА, связано с вегетативно-сосудистыми расстройствами, страхом перед оперативным вмешательством или стоматологическими манипуляциями, токсическими, истерическими реакциями. Иногда побочное действие оказывают входящие в состав некоторых местноанестезирующих средств вазоконстрикторы. Истинные аллергические реакции на МА возникают редко [7, 8].

Токсические реакции

Местные анестетики и их метаболиты являются слабыми основаниями и легко преодолевают гематоэнцефалический барьер. Токсический эффект проявляется воздействием на центральную нервную систему (ЦНС), периферическую нервную систему, сердечно-сосудистую систему, кровь [5, 6, 7]. Эти реакции чаще всего возникают при абсолютной передозировке, когда доза препарата превышена, или при относительной передозировке, связанной с нарушением метаболизма лекарственных средств. МА имеют «узкий терапевтический коридор», то есть интервал между максимальной терапевтической и минимальной токсической дозой невелик. Токсические реакции могут развиваться и при заболеваниях печени, почек.

Интенсивность токсических реакций разделяют по степени тяжести [6]. Легкие токсические реакции проявляются угнетением ЦНС, заторможенностью, головокружением, сонливостью, тошнотой, тахикардией, колебаниями артериального давления. Выраженные токсические реакции проявляются повышением рефлекторной возбудимости, двигательным беспокойством, рвотой, появлением нистаг-

Результаты исследований (апликационные тесты) свидетельствуют о возможности развития перекрестных аллергических реакций между лидокаином, прилокаином, мепивакаином. По многочисленным данным, применение МА группы амидов и анилидов значительно реже приводит к развитию побочных реакций, как аллергических, так и неаллергических.

ма, дрожи, зрительных и слуховых нарушений, выраженной артериальной гипотонией, брадикардией, брадиаритмией. При тяжелых токсических реакциях возможно нарушение сердечного ритма, приступы стенокардии, тонические, клонические судороги, паралич дыхательного и сосудодвигательного центров, остановка сердца.

МА подавляют корковые тормозящие пути, результатом чего является бесконтрольная активность возбуждающего компонента. Стадия несбалансированного возбуждения при дальнейшем повышении уровня препарата может перейти в генерализованное торможение ЦНС. При аппликации слишком больших доз МА могут оказывать токсическое действие на ткань нерва. Действие МА на сердечно-сосудистую систему связано как с прямым действием на миокард, так и с непрямым эффектом на вегетативные нервные окончания. Обычно сердечно-сосудистые осложнения развиваются после появления неврологической симптоматики. Все МА, кроме кокаина, уменьшают силу сердечных сокращений, вызывают расширение сосудов, что приводит к артериальной гипотонии. Коллапс чаще развивается при использовании высоких доз анестетика, но иногда и при применении сравнительно малых доз препаратов для инфильтрационной анестезии.



Фелипрессин влияет исключительно на периферические кровеносные сосуды, не оказывает воздействия на сердце. Его можно применять у пациентов с ИБС и другими заболеваниями, при которых противопоказано использование катехоламина.

Известно, что введение больших доз прилокаина может привести к кумуляции метаболита, который способен превращать гемоглобин в метгемоглобин. Высокие уровни метгемоглобина переносимы для здоровых людей, но могут вызвать декомпенсацию состояния у пациентов с заболеваниями сердца, легких [7, 8, 9].

Неаллергическая гиперчувствительность (ферментопатия)

Недостаток ферментов, принимающих участие в метаболизме препаратов, или неполная их активация может привести к развитию побочных реакций. Недостаточная активность псевдохолинэстеразы может нарушить метаболизм эфирных МА.

Аллергические реакции

Истинные аллергические реакции на МА, в формировании которых принимают участие иммунологические механизмы, развиваются достаточно редко и составляют около 1% среди всех побочных реакций на эту группу ЛС. Реакции немедленного типа, IgE-опосредованные, могут проявляться крапивницей, ангионевротическим отеком, симптомами аллергического ринита, конъюнктивита, реакциями анафилаксии, тяжелой степенью которых является анафилактический шок. Чаще встречаются контактные реакции в месте применения МА (отек, гиперемия). Известны случаи отсроченных реакций, которые могут возникать через несколько часов после введения препарата и проявля-

ются в виде различных экзантем, эритродермии, узловатой эритемы, в редких случаях – в виде аллергического васкулита [10, 11, 12].

Псевдоаллергические реакции

Реакции неаллергической гиперчувствительности характеризуются тем, что они опосредованы теми же медиаторами, что и истинная аллергия, клинические проявления имитируют аллергию, но в их формировании иммунологические механизмы не участвуют. Механизм таких реакций может быть связан с прямым неспецифическим высвобождением гистамина из базофилов и тучных клеток или активацией системы комплемента по альтернативному пути. Клинически псевдоаллергические реакции могут проявляться различными экзантемами, анафилактикоидным шоком, гиперемией кожи, генерализованным зудом, острым ринитом, бронхоспазмом, нарушением функций желудочно-кишечного тракта. Тяжесть таких реакций зависит от скорости введения МА, его концентрации, способа введения, а также содержания тучных клеток в месте введения препарата. Развитие же истинных аллергических реакций от этих факторов не зависит.

Группы риска возникновения побочных реакций на местные анестетики

Существуют группы лиц, риск возникновения побочных реакций у которых повышен. Это касается любых побочных реакций на МА [12, 13]. К группе риска по развитию побочных реакций на применение МА относятся:

- лица, ранее перенесшие реакции на МА;
- пациенты с аллергическим заболеванием (наличие у пациента аллергического заболевания – фактор риска развития анафилаксии);
- пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), нестабильной стенокардией, получающие терапию бета-адреноблокаторами;
- пациенты с предполагаемым введением большого объема МА;

- пациенты, у которых МА применяют часто, через короткие интервалы времени, что бывает при санации полости рта, протезировании и др.;
- беременные и кормящие;
- пациенты с выраженной реакцией страха перед процедурой;
- пожилые пациенты.

У пожилых пациентов развитие побочных реакций может быть связано с уменьшением размера тела, объема воды, мышечной массы. У таких больных уменьшается объем распределения ЛС. С возрастом снижается скорость клубочковой фильтрации, функция почечных канальцев (к 65 годам приблизительно на 30%), замедляется кровоток в жизненно важных органах, уменьшается связывающая способность плазмы крови, страдает метаболизирующая функция печени. Сопутствующие заболевания могут приводить к нарушению метаболизма и экскреции ЛС. Гипоальбуминемия приводит к снижению связывания лекарств с белками и повышению свободной активной фракции препарата [14].

Роль вазоконстрикторов, консервантов и стабилизаторов в развитии побочных реакций при применении местных анестетиков

Многие МА вызывают вазодилатацию и поэтому быстро всасываются из зоны инъекции. Для повышения мощности и увеличения продолжительности действия к МА часто добавляют вазоконстрикторы, которые уменьшают системную токсичность анестетиков и увеличивают их терапевтический индекс за счет замедления всасывания. Для блокады проведения импульсов по нервным волокнам достаточно лишь одного МА, однако для пролонгирования его действия и усиления эффекта используют такие вазоконстрикторы, как Адреналин (эпинефрин), Норэдреналин (норэпинефрин), Мезатон (фенилэфрин), Октапресин (фелипрессин). Вазоконстриктор необходим для сокращения сосудов, замедления всасывания



местного анестетика, создания высокой концентрации последнего в месте введения. Это усиливает эффект анестезии и уменьшает токсическое действие [5, 6, 7].

Адреналин – самый сильный вазоконстриктор. Он может оказывать нежелательное воздействие на адренорецепторы сердца (тахикардия), сосудов (выраженная вазоконстрикция), печени, вызывать повышение уровня сахара в крови, способствовать сокращению мышц матки. Опасным может быть возможное повышение внутриглазного давления при узкоугольной форме глаукомы, декомпенсация сердечной деятельности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Некоторые растворы МА, применяемые в стоматологической практике, содержат вазоконстриктор фелипрессин. Этот некатехоламиновый вазоконстриктор по своему химическому строению напоминает вазопрессин – гормон задней доли гипофиза. Фелипрессин влияет исключительно на периферические кровеносные сосуды, не оказывает воздействия на сердце. Его можно применять у пациентов с ИБС и другими заболеваниями, при которых противопоказано использование катехоламина.

Существуют формы местных анестетиков без содержания вазоконстрикторов. Сведения о содержании вазоконстриктора, его концентрации важны при выборе препарата для анестезии в группах риска.

К группе риска по развитию побочных реакций на вазоконстриктор относятся:

- пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность);
- беременные (опасность спазма мускулатуры матки);
- пожилые пациенты (сопутствующие заболевания и базисная терапия многих из них);
- пациенты, получающие лечение глюкокортикостероидами (высокие дозы, длительный прием которых может влиять на состо-

яние надпочечников), трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, препаратами с альфа-адреноблокирующей активностью, препаратами раувольфии, тиреотропными гормонами (у этих лиц возможна высокая чувствительность к адреналину) [15].

Консервант (парагидроксibenzoат), входящий в состав МА, служит для увеличения срока хранения препаратов. Присутствие этого компонента в препарате также требует анализа его переносимости [6, 12, 13]. Парагидроксibenzoаты входят в состав различных косметических препаратов, кремов, зубных паст и могут быть причиной контактных аллергических реакций. Родственное химическое соединение – парааминобензойная кислота – является метаболитом Новокаина, то есть у лиц, имеющих аллергию к эфирным МА, вероятно развитие аллергической реакции на консерванты – эфиры парагидроксibenзойной кислоты. Существует опасность развития аллергических реакций на консерванты и у лиц с аллергией к препаратам, имеющим парааминогруппу и бензолсульфонамидную группу.

Стабилизаторы (дисульфит натрия или калия) добавляют в растворы, содержащие адреналин, чтобы предотвратить окисление и повысить стабильность вазоконстриктора [5, 7, 13]. Они могут быть причиной нежелательных реакций при повышенной чувствительности к сульфитам и развития бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

Таким образом, для принятия решения об использовании конкретного местноанестезирующего средства необходимы сведения о самом препарате, о соматическом статусе больного и обо всех применяемых им ЛС, в том числе топического действия.

Принципы подбора местного анестетика в группах риска

У больных ИБС применение катехоламинов может усилить гипоксию миокарда, поэтому использу-

ют МА без вазоконстрикторов или в минимальной дозе последних, препарат вводят медленно.

У больных сахарным диабетом применяют МА без катехоламинов или в качестве вазоконстриктора используют фелипрессин.

При заболеваниях почек рекомендуются наименее токсичные МА и с быстрым метаболизмом.

При заболеваниях печени с нарушением ее функции не следует назначать МА, которые метаболизируются в печени, так как из-за снижения кровотока, гипопроотеинемии повышается токсичность МА. Для таких пациентов предпочтительнее эфирные анестетики, которые не метаболизируются в печени.

У беременных и кормящих используют наименее токсичные МА, короткого действия.

При глаукоме применяют МА без вазоконстрикторов; в качестве вазоконстриктора возможно использование фелипрессина.

У пожилых пациентов для местной анестезии используют препараты без катехоламинов или с минимальной концентрацией последних [12, 13, 15].

Пациенты с аллергическими заболеваниями – это особая группа лиц. Для решения вопроса о применении МА у этих больных особенно важен подробный аллергологический и фармакологический анамнез. Необходимы сведения о сопутствующих заболеваниях и их базисной терапии. Следует учесть переносимость как самого МА, так и содержащихся в растворе вазоконстриктора, консерванта и стабилизатора. У пациентов с непереносимостью сульфаниламидов не следует использовать эфирные МА. Больным бронхиальной астмой опасно применять МА, содержащие стабилизаторы (дисульфиты натрия и калия), из-за опасности развития бронхоспазма. Сведения о предшествующих реакциях на ЛС других групп помогут избежать развития перекрестных аллергических реакций. Предпочтительнее (с учетом анамнеза) назначать МА группы амидов без содержания стабили-



заторов и консервантов. Таким больным особенно опасно превышать дозу! Пациент должен иметь «Паспорт больного аллергическим заболеванием».

Профилактика побочных реакций на местные анестетики

1. Необходимо сопоставить риск возможных осложнений с отрицательными последствиями отказа от применения МА.
2. Следует уточнить переносимость местной анестезии, если она проводилась ранее.
3. Если в прошлом наблюдалась аллергическая реакция на МА, следует использовать препарат, относящийся к другой группе. Так, если «подозреваемое» ЛС относится к производным эфиров, можно применять препараты амидной группы. В случае реакции на МА, содержащие амидную группу, возможно использование другого амидного соединения (предполагают возможность развития перекрестных реакций между лидокаином, прилокаином и мепивкаином) [13].
4. В случае тяжелых предшествующих реакций (как аллергических, так и неаллергических) необходимо отказаться от использования МА.
5. Необходимо определить степень риска не только самого оперативного вмешательства, но и применения местной анестезии.
6. Не использовать препараты, переносимость которых вызывает сомнение.
7. Проведение премедикации по показаниям.

Премедикация

Перед оперативным вмешательством у больных аллергическими заболеваниями в фазе обострения парентерально вводят антигистаминные препараты (хлоропирамин или клемастин) и глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон). Доза препаратов, кратность их введения зависят от состояния больного, сопутствующих заболеваний и базисной терапии, применяемой пациентом [4].

Лицам с выраженными реакциями страха (эти лица входят в группу риска) перед манипуляцией рекомендуют прием седативных средств [13].

Когда возникает необходимость проведения диагностических тестов с местными анестетиками?

Не всегда удается выяснить, какой именно МА ранее вызывал реакцию. В ряде случаев не представляется возможным определить только на основании анамнеза характер реакции (аллергическая, псевдоаллергическая, токсическая). К большому сожалению, до сих пор не существует лабораторных тестов, результатам которых можно было бы доверять на 100%. В некоторых случаях проводят определение специфических IgE-антител к некоторым МА. Но эти тесты информативны только при аллергических реакциях немедленного типа, IgE-опосредованных. Наличие специфических Ig, относящихся к другим классам, слабо коррелирует с клиническими проявлениями и не считается достоверным признаком аллергии. В ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» разработан и успешно применяется тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* по А.Д. Адо, в том числе и с МА. Лабораторные тесты, которые широко применяются в настоящее время, дают большой процент ложноположительных результатов. Некоторые методики трудоемки, дорогостоящи, требуют наличия хорошо оснащенной иммунологической лаборатории, что затрудняет их использование для рутинного обследования. Не существует достоверных тестов, которые бы могли выявить возможность развития псевдоаллергической реакции. В редких случаях необходим подбор конкретного препарата, а именно если:

- ранее при использовании МА у пациента возникали какие-либо побочные явления, механизм которых не ясен;
- отсутствуют медицинские документы с описанием клинических

симптомов реакций, возникших ранее;

- не известны мероприятия, которые проводились для купирования возникшей реакции;
- отсутствуют сведения о препаратах, которыми проводилась анестезия, и о том, получал ли пациент в этот период времени какую-либо сопутствующую терапию для лечения других заболеваний [3].

И еще несколько правил, которым нужно следовать при подборе препарата для местной анестезии.

- ✓ Кожные и провокационные тесты с МА проводят только по строгим показаниям, но не используют для удовлетворения любопытства врача или пациента!
- ✓ Никакие тесты не проводят с препаратом, вызывавшим реакцию ранее. Для проб выбирают МА другой группы.
- ✓ Диагностические тесты проводит только врач-аллерголог. Подбор препарата проводится непосредственно перед применением МА. Обследование проводят в процедурном кабинете. Должен иметься противошоковый набор!
- ✓ Перед проведением процедуры подбора препарата больной подписывает информированное согласие.
- ✓ Пациент на момент обследования не должен применять антигистаминные препараты (отмена препарата за 5–7 дней).
- ✓ Необходимое условие – МА не должен содержать вазоконстриктора, консерванта и стабилизатора.
- ✓ МА не должен обладать перекрестной реактивностью с препаратом, который ранее вызывал реакцию.

Выдерживая 15-минутные интервалы, проводят тест уколом или скарификационный тест с неразведенным МА (обязательна оценка реакции на тест-контроль и гистамин). Если получена отрицательная реакция, то подкожно вводят 0,1 мл препарата, разведенного 1:100, при отсутствии реакции следующая доза МА 0,1 мл в раз-



дении 1:10. Затем вводят 0,1 мл неразведенного препарата, а при отсутствии реакции пациент получает дозу 1,0 мл и 2,0 мл с пятнадцатиминутными интервалами [3]. Результаты тестов оценивают сразу, в заключении делают уточнение, что в настоящее время аллергии к данному препарату не выявлено, всегда указывается общая доза МА, введенная больному. В течение часа пациент должен оставаться под наблюдением врача [3]. После подбора препарата до момента его использования не должно быть большого интервала времени. Зная особенности формирования лекарственной аллергии, нельзя исключить возможности сенсибилизации за длительный временной период.

Бывает ли поливалентная переносимость МА? Бывает, но крайне редко и чаще всего неаллергического генеза. Таким пациентам местную анестезию стараются не применять, а в случае необходимости проводят общее обезболивание.

Заключение

Таким образом, перед проведением оперативного или иного вмешательства с применением местного анестетика врач должен не только оценить объем операции, ее риск для пациента, но и ответить на вопросы:

1. Какой МА можно использовать у данного пациента? Необходимо учесть токсичность, длительность действия, химическую группу, к которой относится препарат.

2. Возможно ли использование МА с вазоконстриктором? Если возможно, то с каким вазоконстриктором (катехоламином или феллипрессинном) и в какой дозе?

3. Содержит ли данный МА консерванты и стабилизаторы и можно ли использовать их у данного пациента?

4. Необходима ли данному больному консультация аллерголога? Если консультация необходима, то какие вопросы ему следует задать?

5. Нужна ли пациенту премедикация? Введение каких препаратов необходимо и в какой дозе?

Очень часто тщательный анализ ответов на перечисленные выше вопросы помогает избежать осложнений. 🌟

Литература

1. WAO White book on Allergy. World Allergy Organization, 2011–2012 // www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf
2. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. М.: Фармарус Принт Медиа, 2012. 71 с.
3. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. 768 с.
4. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / под ред. К.П. Кашкина и Л.А. Горячкиной. М.: Миклош, 2009. С. 363–381.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. 16-е изд. М.: Новая волна, 2012. С. 309–316.
6. Малрой М. Местная анестезия. Иллюстрированное практическое руководство. Пер. с англ. 3-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 299 с.
7. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств / под ред. Д.В. Рейхарта. М.: Литтерра, 2007. 239 с.
8. Максимовская Л.Н., Рощина П.И. Лекарственные средства в стоматологии: Справочник. 2-е изд., перераб., доп. М.: Медицина, 2000. 240 с.
9. Маламед С. Возможные осложнения при местном обезболивании // Клиническая стоматология. 2000. № 1. С. 23–26.
10. Mirakian R., Ewan P.W., Durham S.R. et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 1. P. 43–61.
11. Baluga J.C., Casamayou R., Carozzi E. et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2002. Vol. 30. № 1. P. 14–19.
12. Gruchalla R.S. 10. Drug allergy // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 111. № 2. Suppl. P. S548–S559.
13. Средства для обезболивания в стоматологии. СПбГМУ им. И.П. Павлова, кафедра терапевтической стоматологии // www.gpc-pakc.ru/education/32-obezbol.html
14. Калви Т.Н., Уильямс Н.Е. Фармакология для анестезиолога. Пер. с англ. М.: Бином, 2007. С. 115–129.
15. Шайда Л.П., Лампусова В.Б., Бодякина Э.А., Стягайло С.В. Проведение местной анестезии у пациентов групп риска // Стоматология сегодня. 2002. № 6. С. 10–11.

Local anesthetics intolerance. How to prevent

Ye.V. Peredkova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Yelena Vladimirovna Peredkova, 7557437@gmail.com

The choice of local anesthetic is discussed focusing on the prevention of adverse side reactions. Basic principles of drug choice in the high risk groups are presented.

Key words: local anesthetics, adverse reactions



Многоликая бронхиальная астма: стандарты и творчество

Вопросы выбора стратегии лечения больных бронхиальной астмой обсуждались в рамках симпозиума, организованного при поддержке компании MSD во время XII Международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (11–13 марта 2013 г., Москва). Эксперты мероприятия – профессор Н.Г. Астафьева, профессор А.В. Емельянов, профессор Н.М. Ненашева – совместно с участниками симпозиума разобрали типичные клинические случаи и обсудили особенности диагностики и ведения больных бронхиальной астмой легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Как отметила в приветственном слове председатель симпозиума, профессор О.М. Курбачева, при определении тактики лечения необходимо не только следовать стандартизированным алгоритмам терапии, но и индивидуально подходить к каждому больному.

Клинический случай № 1



Профессор
А.В. Емельянов

Профессор Александр Викторович ЕМЕЛЬЯНОВ (д.м.н., зав. кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского

университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург) предложил участникам симпозиума рассмотреть типичный клинический случай из повседневной практики врача-аллерголога.

Жалобы и анамнез. Больная П., 45 лет, служащая. Обратилась с жалобами на приступы затрудненного дыхания, которые случаются 1–3 раза в неделю, на приступообразный кашель с выделением небольшого количества мокроты, а также перманентную заложенность носа.

Первый приступ удушья развился около 30 лет назад на фоне острого респираторно-вирусного заболевания. Следует отметить, что пациентка достаточно часто переносит острые респираторно-вирусные заболевания, которые,

как правило, вызывают обострение астмы. В последующем симптомы возникали 2–3 раза в год. Кроме того, больная отмечала ухудшение состояния в пыльных помещениях. Сейчас симптомы возникают в ночное время, при уборке квартиры, при физической нагрузке. Ранее ей проводили короткие курсы терапии системными глюкокортикостероидами. Пять лет назад пациентке был назначен беклометазон (Беклазон) в дозе 100 мкг 2 р/сут, который она принимала нерегулярно, опасаясь развития побочных эффектов и по причине неудобного режима приема. В течение последнего месяца перед визитом она использовала только сальбутамол по одной ингаляции «по потребности» 3–4 раза в неделю.

В течение 40 лет пациентка страдает заложенностью носа, при уборке квартиры и контакте



Симпозиум-дебаты компании MSD

с книгами начинается ринорея. Долгое время ей ставился диагноз «вазомоторный ринит», по поводу которого она лечилась у врача. Сейчас больная отмечает перманентную заложенность носа и скудные слизистые выделения, преимущественно ночью, в связи с чем постоянно использует Нафтизин (2–3 раза в день).

Кроме этого, в течение 10 лет больная страдает артериальной гипертонией (ее максимальное артериальное давление (АД) 180/100 мм рт. ст.), по мере необходимости принимает Энап 5 мг/сут, нерегулярный прием связан с тем, что препарат вызывает кашель.

У больной отягощена наследственность: мать страдала артериальной гипертонией, бабушка по материнской линии – бронхиальной астмой. Вредные привычки, как и профессиональные вредности, отсутствовали, хотя работа пациентки связана со значительным нервно-психическим напряжением при недостаточной физической активности.

Данные объективного обследования. Пульс ритмичный, 75 ударов в минуту, АД – 150/90 мм рт. ст. (на левой и правой руке). Границы относительной сердечной тупости расширены влево. При аускультации сердца I тон на верхушке ослаблен, отмечается акцент II тона на аорте. Со стороны других органов и систем патологии не обнаружено.

Грудная клетка активно участвует в акте дыхания, частота дыхательных движений составляет 20 в 1 минуту. Дыхание в легких жесткое, имеются единичные сухие хрипы при форсированном выдохе. SaO₂ – 96%. Результаты АСТ-теста (Asthma Control Test – Тест по контролю над бронхиальной астмой) – 18 баллов. Оксид азота (NO) в выдыхаемом воздухе составил 52 ppb при норме от 3 до 12 ppb. При спирометрическом исследовании объем фор-

сированного выдоха (ОФВ₁) составил 80% от должного, отмечен прирост ОФВ₁ через 15 минут после ингаляции 200 мкг сальбутамола – на 15%, или на 200 мл.

Результаты дополнительного обследования показали наличие эозинофилии (8%) в клиническом анализе крови. При цитологическом исследовании мокроты отмечались признаки умеренного воспаления и значительная эозинофилия (20%). На рентгенограммах органов грудной полости в двух проекциях патологических изменений обнаружено не было, как и при рентгенографии придаточных пазух носа.

Диагноз. С учетом изложенного, профессор А.В. Емельянов определил основные темы для обсуждения, прежде всего обратившись к аудитории с вопросом – как следует сформулировать диагноз? Большинство участников симпозиума пришли к мнению о том, что у пациентки неконтролируемая атопическая бронхиальная астма легкой степени тяжести, а также персистирующий аллергический ринит средней степени тяжести. Профессор А.В. Емельянов подержал аудиторию, уточнив, что состояние больной отягощено сопутствующим заболеванием: гипертонической болезнью II стадии, II степени, высокой степени риска. Он также поинтересовался, целесообразно ли в данном случае проводить кожное тестирование с бытовыми аллергенами? Мнение аудитории, совпавшее с точкой зрения экспертов и самого докладчика, было отрицательным, поскольку при неконтролируемой форме бронхиальной астмы кожное тестирование не показано. Александр Викторович также подчеркнул необходимость вакцинации пациентов с бронхиальной астмой для предотвращения респираторных инфекций, которые часто провоцируют обострение заболевания.

Лечение. Пациентке был назначен ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) мометазона фууроат – препарат Асманекс® Твистхейлер® в дозе 400 мкг 1 р/сут (вечером), а также препарат Назонекс® – по 100 мкг в каждую половину носа 1 р/сут.

«Поскольку пациентку не устраивал предыдущий глюкокортикостероид из-за неудобного режима приема и возможных побочных эффектов, ей был назначен препарат Асманекс® Твистхейлер® с удобным однократным суточным режимом дозирования. К сожалению, многие врачи зачастую в качестве стартовой терапии бронхиальной астмы используют комбинированные препараты, между тем клинические руководства рекомендуют начинать лечение с монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами», – отметил А.В. Емельянов. У пациентов с легкой персистирующей астмой, не получавших ранее ИГКС, использование низких доз этих препаратов в качестве стартовой терапии является достаточным для достижения контроля астмы, а добавление длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) показано в том случае, если контроль астмы при использовании ИГКС не достигнут¹.

Пациентке также проводилась антигипертензивная терапия фелодипином (5 мг 1 р/сут) с обязательным контролем дважды в день пикфлоуметрии и АД. С целью поддержания нормального АД рекомендовано также соблюдение диеты с ограничением поваренной соли и жидкости.

Данные динамического наблюдения через месяц после начала лечения. Приступы затрудненного дыхания отсутствуют, пациентка не пользуется сальбутамолом. Ограничений физической активности нет. Дыхание через нос свободное. АД – 130/80 мм рт. ст.

аллергология и иммунология

¹ O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164. № 8. Pt. 1. P. 1392–1397.



XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии»

Спирометрия: $ОФВ_1$ – 82% от должного значения. Пикфлоуметрия: ПСВ утром – 80–85% от должного значения. Результаты АСТ-теста – 22 балла. Показатель NO в выдыхаемом воздухе снизился и составил 20 ppb. Больной рекомендовано в течение 2 месяцев продолжать лечение Асманексом Твистхейлером в дозе 400 мкг/сут и Назонексом – по 100 мкг/сут в каждый носовой ход.

Профессор А.В. Емельянов вновь обратился к участникам симпозиума с вопросом: есть ли на данном этапе необходимость проводить пациентке кожную пробу и назначать аллергенспецифическую терапию (АСИТ)? Общее мнение выразила председатель симпозиума, профессор О.М. Курбачева, которая отмети-

ла, что проводить кожные пробы и АСИТ пациентке, у которой не достигнут полный контроль бронхиальной астмы, нецелесообразно.

Данные динамического наблюдения спустя 3 месяца от начала лечения. Приступов затрудненного дыхания у пациентки нет, сальбутамолом не пользуется. Дыхание через нос свободное. АД – 120/70 мм рт. ст. Результаты АСТ-теста – 25 баллов. Спирометрия: $ОФВ_1$ – 90% от должного значения. Пикфлоуметрия: ПСВ утром – 90% от должного значения. NO выдыхаемого воздуха практически достиг нормы и составил 12 ppb.

По мнению профессора А.В. Емельянова, все показатели свидетельствуют о том, что контроль астмы

у пациентки достигнут. Следовательно, было принято решение уменьшить дозы препаратов и продолжать лечение Асманексом Твистхейлером 200 мкг/сут и Назонексом 50 мкг/сут в каждый носовой ход. После того как контроль астмы был подтвержден на фоне терапии сниженными дозами, пациентке были проведены кожные пробы.

Завершая разбор клинического случая, профессор А.В. Емельянов отметил, что данная тактика терапии позволила выработать у пациентки приверженность к лечению и сохранить контроль бронхиальной астмы даже на фоне низких доз препарата Асманекс® Твистхейлер®, а затем провести аллергенспецифическую иммунотерапию.

Клинический случай № 2



Профессор
Н.М. Ненашева

Пример ведения пациента с неконтролируемой бронхиальной астмой средне-тяжелого течения рассмотрела профессор Наталья Михайловна НЕНАШЕВА (д.м.н., кафедра клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва).

Жалобы и анамнез. Больная М., 57 лет, не работает. Неделю назад выписалась из стационара, куда поступила с обострением бронхи-

альной астмы. Обратилась с жалобами на явления дыхательного дискомфорта, беспокоящие ее в течение последнего года (одышка при физической и эмоциональной нагрузке, сухой кашель в утренние часы и при контакте с табачным дымом и резкими запахами – во время и после вирусных инфекций). Кроме того, она жаловалась на сердцебиение, нарушение сна, головные боли.

Вышеописанные симптомы начали беспокоить больную 2–3 года назад. Год назад ей был поставлен диагноз «бронхиальная астма» и назначена терапия ИГКС (беклометазон 400 мкг) и Беродуалом – при затрудненном дыхании. Однако препараты она применяла нерегулярно, поскольку не ощущала никакого эффекта от лечения, а приступы снимала таблетками эуфиллина и преднизолона, которые ей порекомендовала соседка.

Пациентка в прошлом – активная курильщица, начиная с 20-летнего возраста выкуривала в среднем по 10–15 сигарет в день. После того как 4 года назад у нее был

диагностирован сахарный диабет 2 типа, она отказалась от курения. Помимо сахарного диабета страдает гипертонической болезнью, ожирением.

На момент обращения за консультацией больная находилась на следующей терапии: Беклазон 250 мкг (1 ингаляция 2 р/сут), Беродуал – ингаляции при затрудненном дыхании, метформин – 1000–1500 мг/сут, эналаприл – 10 мг/сут.

Результаты обследования. Индекс массы тела – 35 кг/м², что свидетельствует об ожирении II степени. Носовое дыхание справа ослаблено, ослаблено дыхание в легких, имеют место единичные сухие хрипы. Показания спирометрии: $ОФВ_1$ – 71% от должного значения; после ингаляции 400 мкг сальбутамола – 79% от должного; $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – 75%. АСТ-тест – 16 баллов.

Диагноз. Пациентке был поставлен следующий диагноз: Бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующая, среднетяжелого течения, неконтролируемая. Аллергический ринит, персистирующий, легкого течения, неконтролируемый. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет



Симпозиум-дебаты компании MSD

2 типа, гипертоническая болезнь, ожирение II степени.

По мнению профессора Н.М. Ненашевой, возникают два основных вопроса. Во-первых, каковы причины отсутствия контроля астмы у больной и, во-вторых, какова должна быть дальнейшая тактика ведения пациентки?

Согласно данным Международной группы по оказанию первичной помощи при респираторных заболеваниях (International Primary Respiratory Group, IPCRG), причинами отсутствия контроля бронхиальной астмы являются:

- неправильный диагноз;
- курение;
- коморбидные состояния;
- низкая приверженность к лечению;
- неправильная техника ингаляции;
- индивидуальные вариации в ответе на фармакотерапию.

«Из перечисленных причин в нашем случае наиболее актуальными являются курение, поскольку пациентка в прошлом была заядлой курильщицей, и сопутствующие заболевания», – уточнила профессор Н.М. Ненашева. Кроме того, при проведении болевой теста с бета-2-агонистом у нее была определена неправильная техника ингаляции: отсутствие синхронизации вдоха и активации ингалятора; короткий судорожный вдох; отсутствие задержки дыхания после вдоха. После разъяснения ошибок и тренировки больная смогла выполнить адекватную ингаляцию через спейсер. Уточнив причину отсутствия контроля бронхиальной астмы, Н.М. Ненашева перешла к определению оптимальной тактики ведения пациентки, предложив аудитории три варианта на выбор:

1. Продолжить назначенную в стационаре терапию (Беклазон 250 мкг (1 ингаляция 2 р/сут) + Беродуал – при затрудненном дыхании) и рекомендовать использование спейсера.

3. Назначить новый ИГКС мометазона фуруат (Асманекс® Твистхейлер®) 400 мкг 1 р/сут + монтелукаст (Сингуляр®) 10 мг 1 р/сут.

По мнению подавляющего большинства участников симпозиума, оптимальным вариантом тактики ведения данной больной является третий вариант. Профессор Н.М. Ненашева поддержала решение коллег и рассмотрела каждый вариант более подробно. «Почему мы отказались от первого варианта? Больная испытывала затруднения при применении дозированного аэрозольного ингалятора, даже со спейсером, а также имела отрицательный опыт лечения назначаемыми препаратами и не верила в успех. Кроме того, пациентка страдает сопутствующими соматическими заболеваниями, для нее следует выбирать более безопасную молекулу ингаляци-

онного глюкокортикостероида. Назначение комбинации ИГКС и ДДБА также нецелесообразно, поскольку у этой пациентки не было адекватной попытки монотерапии ингаляционными стероидами. Кроме того, ИГКС в комбинации с ДДБА не оказывают влияния на симптомы аллергического ринита, в отличие от комбинации ингаляционных стероидов с антагонистами лейкотриеновых рецепторов».

Таким образом, пациентке был назначен новый препарат мометазона фуруата Асманекс® Твистхейлер® – дозированный порошок ингалятор с встроенным счетчиком доз, простой и удобный в использовании, высокоселективный и высокоактивный, со значимой респираторной фракцией. Пациентке также рекомендован прием антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаст (Сингуляр®). Это



Участники симпозиума внимательно изучают представленные к разбору клинические случаи



XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии»

обусловлено тем, что комбинированная терапия ИГКС и монтелукастом улучшает контроль бронхиальной астмы и аллергического ринита. Результаты длительного исследования продемонстрировали, что дополнительное назначение монтелукаста пациентам с недостаточным контролем бронхиальной астмы на фоне терапии ИГКС и комбинацией «ИГКС + ДДБА» приводит

к лучшему контролю бронхиальной астмы и аллергического ринита². В ходе исследования было отмечено значимое ($p < 0,01$) сокращение количества пациентов, получавших терапию для контроля симптомов аллергического ринита (ИГКС и антигистаминные препараты). Доказано, что монтелукаст обеспечивает бронхопротективный эффект в отношении предотвращения бронхоспазма,

вызванного физической нагрузкой, и дополнительный эффект у курящих больных и у пациентов с ожирением^{3,4}.

Таким образом, по мнению профессора Н.М. Ненашевой, именно комбинация нового ингаляционного глюкокортикостероида Асманекса Твистхейлера с пероральным препаратом Сингуляр является оптимальным методом лечения данной пациентки.

Клинический случай № 3



Профессор
Н.Г. Астафьева

Более сложный случай аспириновой бронхиальной астмы представила профессор Наталья Григорьевна АСТАФЬЕВА (д.м.н., зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов).

Жалобы и анамнез. Больная Н., 73 года. Обратилась впервые в аллергоцентр в июне 1981 г. с жалобами на зуд в глазах, чихание, насморк, слезотечение, сезонную

заложенность носа, особенно в середине мая, пероральный дерматит. Больная не курит, в доме животных нет. При первичном обследовании у нее были выявлены положительные пробы к злакам, полыни, клещам домашней пыли. В 1985 г. симптомы заложенности носа утратили сезонность, появилась реакция на прием баралгина и аспирина, а также приступы затрудненного дыхания. Осенью 1985 г. присоединились приступы удушья, свистящие хрипы, одышка, постоянный кашель. Длительное время получает препараты беклометазона, но у больной стероидофобия, что объясняет ее низкую приверженность лечению. **Результаты обследования.** При осмотре оториноларингологом выявлены полипы носа. Состояние конъюнктив нормальное. Спирограмма: ОФВ₁ – 1,2 л, что составляет 56% от должного значения; прирост после ингаляции 400 мкг сальбутамола на 18%. Данные динамической пикфлоуметрии: максимальный утренний показатель ПСВ – 52% от должного, максимальный вечерний показатель – 58% от должного; су-

точный разброс в отдельные дни достигает 34–39%.

Диагноз. Как отметила профессор Н.Г. Астафьева, у больной классический вариант аспириновой астмы, которая складывается из триады симптомов: полипозного риносинусита, приступов удушья и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов. При этом аспириновая астма сочетается с атопической, что наблюдается достаточно часто при данном варианте бронхиальной астмы.

«Фенотип аспириновой бронхиальной астмы – это фенотип тяжелой астмы. И краеугольным камнем лечения таких больных являются комбинированные препараты. Учитывая стероидофобию, которой страдает пациентка, мы назначали ей комбинированные препараты – длительно действующие бета-2-агонисты с ингаляционными глюкокортикостероидами – в одном ингаляторе», – пояснила докладчик.

По мнению профессора Н.Г. Астафьевой, создание препаратов, объединяющих ИГКС и пролонгированный бета-2-агонист в одном ингаляторе с возможностью подбора доз, – это большое достижение ингаляционной терапии

² Borderias L., Mincewicz G., Paggiaro P.L. et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. № 4. P. 721–730.

³ 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.

⁴ Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. № 3. P. 495–503.

⁵ Claesson H.E., Dahlén S.E. Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel anti-asthmatic drugs // J. Intern. Med. 1999. Vol. 245. № 3. P. 205–227.



Симпозиум-дебаты компании MSD

этого заболевания. Один ингалятор полностью удовлетворяет потребность в комбинированной базисной терапии, упрощает терапевтический режим и улучшает приверженность пациента лечению. Эксперт подчеркнула, что эффективную противовоспалительную терапию следует проводить длительно, в течение месяцев, даже в отсутствие симптомов астмы. Пересмотр терапии возможен, если контроль был достигнут и поддерживался на протяжении 3–6 месяцев.

После назначения комбинированных препаратов у больной сохранялся бронхоспазм после физической нагрузки. Какую дополнительную терапию следует в данном случае назначить пациентке – антагонистами лейкотриеновых рецепторов, антихолинэргическими препаратами, коротко действующими бета-2-агонистами или антигистаминными препаратами? С этим вопросом профессор Н.Г. Астафьева обратилась к участникам дебатов, которые, после небольшой дискуссии, остановили свой выбор на антилейкотриеновой терапии с ИГКС. Профессор Н.Г. Астафьева одобрила выбор и добавила, что для аспириновой астмы характерны два механизма воспаления, которые имеют

разную чувствительность к действию ИГКС, а в качестве антилейкотриенового препарата рекомендовала монтелукаст (препарат Сингуляр®), который в клинических исследованиях показал свою эффективность при аспириновой астме (улучшение наблюдалось на фоне одновременно применяемых ИГКС)⁵. Дополнительным аргументом в пользу включения Сингуляра в комплексную терапию больной с аспириновой астмой и стероидофобией является спарринг-эффект, который отмечается при использовании антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с топическими стероидами.

Какие еще назначения потребуются больной? Профессор Н.Г. Астафьева отметила, что прежде всего ей необходимо провести активное лечение полипозного риносинусита, и поинтересовалась у аудитории, следует ли при полипозном риносинусите у больной аспириновой бронхиальной астмой ограничиться назначением монотерапии интраназальными глюкокортикостероидами или же включить в лечение еще и антилейкотриеновые препараты, например монтелукаст? По мнению ряда участников, такой вариант возможен, хотя, как показывают

некоторые исследования, добавление монтелукаста к ИГКС имеет преимущество перед монотерапией, но эффект может исчезнуть после отмены препарата.

По данным профессора Н.Г. Астафьева, монтелукаст может иметь определенные преимущества в лечении полипов, особенно у больных с круглогодичным аллергическим ринитом и назальными полипами, как у больной Н., причем монтелукаст значительно влияет на параметры качества жизни, улучшая его показатели, что связано с подавлением эозинофильного воспаления. «В данном случае добавление антилейкотриеновых препаратов к комбинированным препаратам, содержащим глюкокортикостероид и ДДБА, является оптимальной базисной терапией, поскольку монтелукаст предназначен для лечения аспириновой астмы и для терапии ринита и полипоза носа при аспириновой астме. Он предупреждает развитие бронхоспазма при астме, вызванной физической нагрузкой, а также приступы ночной астмы, снижает бронхиальную гиперреактивность, вызванную холодным воздухом», – констатировала профессор Н.Г. Астафьева, завершая выступление.

Заключение

Подводя итоги дебатов, председатель симпозиума, профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА (д.м.н., зав. отделом клинико-эпидемиологических исследований ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России) отметила, что все эксперты продемонстрировали, как важно внимательно и скрупулезно подходить к каждому клиническому случаю. Это позволит правильно поставить диагноз и выбрать оптимальную тактику терапии. Безусловно, многоликость астмы предполагает использование разнообразных фармакотерапевти-

ческих подходов к ведению пациентов. В представленных случаях добиться контроля заболевания позволило назначение эффективного ИГКС – препарата Асманекс® Твистхейлер® (мометазона фурилат) с встроенным счетчиком доз. Простой и удобный в использовании, высокоселективный и высокоактивный, со значимой респираторной фракцией, Асманекс® Твистхейлер® применяется для лечения больных бронхиальной астмой любой степени тяжести один раз в сутки. Пациентам с недостаточным контролем бронхиальной астмы на фоне терапии ИГКС или



Профессор
О.М. Курбачева

комбинированными препаратами было рекомендовано добавление к терапии антилейкотриенового препарата монтелукаст (Сингуляр®). 🌟



Многоликая аллергия

Аллергические заболевания характеризуются чрезвычайным многообразием клинических форм. В зависимости от возраста пациента и особенностей течения самой болезни аллергия может выражаться в виде кожных или респираторных проявлений различной степени тяжести. Во всех случаях пациенты с аллергическими заболеваниями нуждаются в эффективной терапии, вопросам подбора которой был посвящен сателлитный симпозиум, проведенный при поддержке компании «ЭГИС» во время XII Международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (11–13 марта 2013 г., Москва).



Профессор
С.В. Морозова

Согласно современной классификации, в зависимости от этиологии и патогенеза различают такие формы ринита, как инфекционный (острый и хронический), аллергический (интермиттирующий и круглогодичный), профессиональный, вазомоторный, неаллергический (медикаментозный, гормональный, рефлекторный, идиопатический), гипер- и атрофический. Профессор Светлана Вячеславовна МОРОЗОВА (д.м.н., кафедра болезней уха, горла и носа лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России) подчеркнула, что каждый из подтипов требует тщательного и специфического лечения, вне

Ринит: многообразие клинических проявлений

зависимости от тяжести течения заболевания. Дело в том, что назальная обструкция в результате нарушений слизистой оболочки полости носа создает условия для кислородного голодания. Это приводит к развитию гипоксии центральной нервной системы и внутренних органов, повышению кровяного, внутричерепного и внутриглазного давления. Кроме того, среднетяжелые и тяжелые формы ринита негативно влияют на дневную активность, нарушается сон, а следовательно, снижается качество жизни больных. Затруднения носового дыхания у детей первого года жизни приводят к раздражительности и беспокойству, нарушениям сна и отказу от груди. Кроме того, в силу некоторых анатомических особенностей у детей ринит часто осложняется острым средним отитом. Наиболее распространенной формой ринита является острый инфекционный ринит. Так, в период эпидемии респираторных вирусных инфекций ежегодно заболевают до 6–8 человек из тысячи. Проявлениями ринита сопровождаются острые респираторные инфекции как вирусной (ОРВИ), так и бактериальной этиологии.

Лечение неосложненных форм ринита у взрослых, как правило, не вызывает затруднений. Классическая схема терапии этого заболевания включает промывание полости носа теплым физиологическим раствором, горячие ножные ванны и короткий курс сосудосуживающих препаратов. По мнению С.В. Морозовой, альтернативой деконгестантам может стать применение Супрастина. Хорошо известный и врачам, и пациентам как блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, Супрастин также является конкурентным антагонистом мускариновых рецепторов, оказывающих влияние на стимуляцию секреции желез и вазодилатацию. Прием Супрастина уменьшает выраженность чихания благодаря способности препарата проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и влиять на рецепторные образования в центре чихания в продолговатом мозге. Супрастин обладает способностью снижать гиперреактивность терморегуляторного центра головного мозга, что позволяет уменьшить дозу жаропонижающих препаратов. Существуют данные о том, что применение Супрастина одновременно с пара-



Сателлитный симпозиум компании «ЭГИС»

цетамолом позволяет снизить дозу последнего в 4 раза¹.

Назначение Супрастина при остром инфекционном рините целесообразно еще и потому, что препарат способствует обратному развитию симптомов и уменьшает продолжительность заболевания. По данным собственного исследования С.В. Морозовой, назначение Супрастина в острой фазе ринита позволяет существенно купировать симптомы и сразу перевести течение заболевания в третью фазу. При назначении препарата во второй фазе заболевания резко сокращается выраженность выделений из носа, заложенности носа и чихания². Немаловажно также, что Супрастин может применяться и у пациентов с острым инфекционным ринитом, которым противопоказаны деконгестанты.

С инфекционным ринитом тесно связан аллергический ринит (АР) – интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, вызываемое причинно-значимым аллергеном. Доказано, что 10–12% случаев АР начинается с ОРВИ. Объясняется это, с одной стороны, способностью некоторых респираторных вирусов вызывать выработку иммуноглобулинов (Ig) класса Е и потенцировать аллергический ответ, а с другой стороны, тем, что развивающееся на фоне ОРВИ повреждение слизистой оболочки носа само по себе способно усиливать симптомы АР.

Для подтверждения аллергической природы ринита необходимо провести лабораторное исследование (эозинофилия крови и носового секрета). Обязательным также является определение общего уровня IgE и аллерген-специфических антител в сыворотке (радиоаллергосорбентный и хемилюминесцентный тесты) и взятие кожных проб (прик-тесты,



Рис. 1. Ступенчатая схема терапии аллергического ринита

Таблица 1. Эффективность фармакотерапии в устранении симптомов аллергического ринита

Препараты	Зуд/чихание	Выделение	Заложенность	Нарушение обоняния
Антигистамины	+++	++	+	-
Топические глюкокортикостероиды	+++	+++	++	+
Сосудосуживающие средства	-	-	+++	-

ты, скарификационные и внутрикожные пробы).

Лечение АР базируется на элиминационной терапии (специфической иммунотерапии, диетотерапии и др.), а также фармакотерапии, включающей, в зависимости от течения заболевания, разные группы препаратов (рис. 1). Чаще всего пациентам с АР назначаются топические глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты и деконгестанты. Эффективность препаратов разных групп в отношении симптомов АР неодинакова (табл. 1). Ключевую роль в развитии проявлений аллергии играет гистамин – медиатор, запускающий реакцию клеточного иммунного ответа, воздействующий на рецепторы респираторной системы и стимулирующий воспаление. Он также усиливает секреторные процессы, идущие в слизистой оболочке носа и дыхательных путей, что приводит к возникно-

ванию аллергического ринита. Именно поэтому антигистаминные средства, воздействующие на большое количество проявлений АР, оказываются практически незаменимыми в терапии АР.

В клинической практике до сих пор успешно используются антигистаминные препараты I и II поколения, однако на сегодняшний день на рынке представлены современные антигистаминные средства III поколения (например, Супрастинекс). В отличие от препаратов I поколения они почти не оказывают седативного и холинолитического действия, не проникают через гематоэнцефалический барьер, не снижают умственной и физической активности и имеют большую продолжительность действия.

Действующее вещество Супрастинекса – левоцетиризин – является первым и пока единственным примером выделения активного изо-

¹ Стремоухов А.А., Мищенко Е.Б. Лечение ринита при острых респираторных вирусных инфекциях антигистаминными препаратами I поколения // www.lvrach.ru/2003/02/4530108.

² Морозова С.В. Лечение ринита при острых респираторных вирусных инфекциях антигистаминными препаратами I поколения // www.lvrach.ru/2003/01/4530027.



XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии»

мера как самостоятельного противоаллергического лекарственного средства. Препараты на его основе зарегистрированы более чем в 80 странах мира. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), разрешая выход препарата левосетиризина на американский рынок, основывалось на результатах 8 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых приняли участие в общей сложности более 2000 пациентов. В многочисленных исследованиях левосетиризин продемонстрировал лучшую эффективность в отношении симптомов аллергии по сравнению с цетиризином, дезлоратадином, лоратадином или фексофенадином. Имеются также данные европейских исследований, доказавших, что Супрастинекс полностью биоэквивалентен оригинальному препарату левосетиризина по всем основным фармакокинетическим характеристикам.

Левосетиризин оказывает не только антигистаминное, но и противовоспалительное действие. Благодаря этому Супрастинекс эффективно устраняет как симптомы ранней фазы аллергического ответа (зуд, гиперемия, отек), так и проявления поздней стадии аллергии, аллергического воспаления. Для препарата характерно быстрое действие – у 50% больных эффект развивается уже через 12 минут после приема, а у 95% – в течение 1 часа. При этом прием Супрастинекса не сопровождается такими неприятными побочными эффектами, как сонливость, ощущение сухости во рту или тахикардия.

Супрастинекс выпускается в двух формах, таблетированной и жидкой, и может применяться как во взрослой, так и в детской практике. Препарат отличается чрезвычайно удобным режимом дозирования (как правило, он применяется 1 раз в сутки), что особенно важно для сохранения приверженности терапии длительными курсами. В исследованиях демонстрируется также очень хорошая переносимость препарата – он не вызывает побочных эффектов у 95% пациентов. Препарат может использоваться как для монотерапии, так и в составе комплексного лечения ринита различной этиологии. Таким образом, антигистаминные препараты имеют важные преимущества в терапии АР. Их применение позволяет купировать такие симптомы, как отек, затруднение носового дыхания, гиперсекреция и ринорея, зуд и жжение в полости носа. Кроме того, антигистаминные препараты находят свое применение в комплексной терапии острого инфекционного ринита, подавляя симптомы и уменьшая продолжительность заболевания.

Супрастинекс полностью биоэквивалентен оригинальному препарату левосетиризина по всем основным фармакокинетическим характеристикам. Левосетиризин оказывает не только антигистаминное, но и противовоспалительное действие. Благодаря этому Супрастинекс эффективно устраняет как симптомы ранней фазы аллергического ответа (зуд, гиперемия, отек), так и проявления поздней стадии аллергии, аллергического воспаления. Для препарата характерно быстрое действие – у 50% больных эффект развивается уже через 12 минут после приема, а у 95% – в течение 1 часа. При этом прием Супрастинекса не сопровождается такими неприятными побочными эффектами, как сонливость, ощущение сухости во рту или тахикардия.

Супрастинекс выпускается в двух формах, таблетированной и жидкой, и может применяться как во взрослой, так и в детской практике. Препарат отличается чрезвычайно удобным режимом дозирования (как правило, он применяется 1 раз в сутки), что особенно важно для сохранения приверженности терапии длительными курсами. В исследованиях демонстрируется также очень хорошая переносимость препарата – он не вызывает побочных эффектов у 95% пациентов. Препарат может использоваться как для монотерапии, так и в составе комплексного лечения ринита различной этиологии. Таким образом, антигистаминные препараты имеют важные преимущества в терапии АР. Их применение позволяет купировать такие симптомы, как отек, затруднение носового дыхания, гиперсекреция и ринорея, зуд и жжение в полости носа. Кроме того, антигистаминные препараты находят свое применение в комплексной терапии острого инфекционного ринита, подавляя симптомы и уменьшая продолжительность заболевания.



К.м.н.
О.Г. Елисютина

Атопический дерматит – многофакторное заболевание, возникающее у лиц с наследственной предрасположенностью, обусловленное сложными иммунными механизмами развития аллергического воспаления в органе-мишени – коже. Врач аллерголог-иммунолог Ольга Гурьевна ЕЛИСЮТИНА (к.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России) отметила, что единой точки зрения на первопричины заболевания не существует.

Противогрибковая терапия при atopическом дерматите: нужна ли она?

По одним данным, причиной заболевания является дисбаланс иммунного ответа, в результате которого происходит гиперпродукция IgE и развитие сенсибилизации организма к различным аллергенам. По другим – atopический дерматит развивается в результате генетически детерминированного нарушения функции эпидермального барьера, а также структурных и функциональных изменений кожи. В любом случае нарушение защитной функции эпидермиса чревато повышенной проницаемостью кожного покрова и риском проникновения в организм аллергенов и инфекционных агентов. Среди вероятных причин грибковой и микробной колонизации кожи больных atopическим дерматитом выделяют дефект врожденного иммунного ответа, нарушение местного и общего иммунитета, изменение pH

на поверхности кожи, изменение защитных свойств кожи, обусловленные нарушениями секреции сальных и потовых желез, и др. Практически у каждого человека кожа, особенно верхней части тела, колонизирована грибами рода *Malassezia* (90%). На коже здорового человека в 22,8% случаев также определяются грибы *Candida* spp. Однако грибы рода *Malassezia* и *Candida* способны выступать не только в роли комменсалов, но и паразитов, вызывая специфический иммунный ответ у больных atopическим дерматитом. Так, *Malassezia* spp. при определенных условиях под влиянием эндогенных и экзогенных факторов могут переходить из дрожжевой в патогенную мицелиальную форму. Сходным диморфизмом обладают и грибы рода *Candida*. Антигены *Malassezia* spp. и *Candida* spp. провоцируют развитие IgE-опос-



Сателлитный симпозиум компании «ЭГИС»

редованной реакции. Кроме того, у пациентов наблюдается перекрестная реактивная активность между дрожжевыми грибами. Актуальность этой проблемы чрезвычайно высока: по разным данным, антитела к перечисленным грибам выделяются у 40–100% пациентов с атопическим дерматитом.

Качественный состав грибковой флоры, определяемой на коже больных атопическим дерматитом, зависит от локализации проявлений заболевания. *Malassezia* spp. обладают уникальным свойством – облигатной липофильностью, поэтому, как правило, поражают сальные железы. Если дерматит развился на волосистой части головы, высока вероятность того, что у пациента обнаружится патологический рост *Malassezia* spp. Если же заболевание развилось в областях кожных складок, оно чаще сопровождается кандидозом.

Наличие грибковой инфекции при атопическом дерматите изменяет клиническую картину заболевания, утяжеляет его течение и очень часто приводит к диагностическим ошибкам и назначению неадекватной терапии. Заподозрить наличие инфекции *Candida* spp. у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, можно по следующим признакам:

- тяжелое непрерывное течение заболевания, сопровождающееся мокнутием и интенсивным зудом, несмотря на адекватно назначенную противовоспалительную терапию;
- отсутствие улучшения в летнее время года;
- связь обострений с употреблением в пищу продуктов, содержащих дрожжеподобные грибы и углеводы;
- поражение крупных складок кожи;

- вскрытие экссудативных элементов с образованием эрозий, содержащих белесоватый налет. На присоединение *Malassezia* spp. указывают другие симптомы:

- локализация поражения в области богатых сальными железами участков кожи лица, воротниковой зоны, а также волосистой части головы и шеи;
- желтовато-красные шелушащиеся пятна и папулы различного размера, начинающиеся от устьев волосных фолликулов, сливающиеся между собой;
- участки гипопигментации, чередующиеся с гиперпигментацией.

Диагностика грибковых инфекций проводится при помощи лампы Вуда. Используются также микроскопическое, бактериологическое и культуральное исследования, ПЦР-диагностика, определение специфических IgE-антител к антигенам *Candida* spp. и *Malassezia* spp., а также кожные скарификационные, внутрикожные и аппликационные тесты.

Лечение грибковой инфекции у пациентов с атопическим дерматитом включает диетотерапию, применение системных противогрибковых препаратов, пробиотиков, местных антимикотических и антисептических средств, препаратов цинка и средств по уходу за кожей. Существуют многочисленные исследования, демонстрирующие положительный эффект противогрибковой терапии. Так, в исследовании О. Bäck и соавт. продолжительная противогрибковая терапия позволила уменьшить тяжесть течения атопического дерматита, а также добиться снижения уровня IgE к антигенам грибов рода *Candida* и *Malassezia*³. В работе М. Tajima и соавт. противогрибковая терапия в 70% случаев улучшила состояние кожи пациентов и в 90% случаев позволила элиминировать *Malassezia*⁴.

Однако противогрибковая терапия не включена в стандартную схему лечения атопического дерматита, так как применение системных антимикотиков сопряжено с рядом сложностей. Во-первых, элиминация дрожжевой микрофлоры увеличивает риск заражения патогенными микроорганизмами. Во-вторых, длительное системное применение антимикотиков может сопровождаться нежелательными реакциями. В-третьих, грибковая микрофлора при длительном использовании противогрибковых препаратов может сформировать к ним резистентность. Именно поэтому антимикотическая терапия с целью уменьшения контаминации кожи грибковой микрофлорой должна назначаться только при клинических проявлениях атопического дерматита, осложненных клинически значимой и лабораторно подтвержденной грибковой инфекцией.

Одним из наиболее перспективных противогрибковых средств является современный препарат Залаин на основе сертаконазола – антимикотика последнего поколения. Он обладает уникальным тройным механизмом действия. Повреждая мембрану гриба и нарушая механизмы его роста, сертаконазол способствует уменьшению численности популяций грибов. Кроме того, Залаин ингибирует трансформацию *Candida albicans*, препятствуя превращению дрожжевой формы в мицелиальную.

Фунгицидная активность Залаина в отношении *Candida albicans* превосходит таковую клотримазола, кетоконазола, миконазола и бифоназола⁵, при этом препарат эффективен также в отношении возбудителей сопутствующей бактериальной инфекции.

Залаин хорошо переносится, на фоне его приема не развивается фотосенсибилизация, кроме того, для

аллергология и иммунология

³ Bäck O., Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2001. Vol. 15. № 1. P. 34–38.

⁴ Tajima M. Malassezia species in patients with seborrheic dermatitis and atopic dermatitis // Nihon. Ishinkin. Gakkai. Zasshi. 2005. Vol. 46. № 3. P. 163–167.

⁵ Palacin C., Sacristán A., Ortiz J.A. In vitro comparative study of the fungistatic and fungicidal activity of sertaconazole and other antifungals against *Candida albicans* // Arzneimittelforschung. 1992. Vol. 42. № 5A. P. 711–714.



XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии»

препарата не характерна системная абсорбция. Он может с успехом применяться у пациентов с atopическим дерматитом, страдающих от сопутствующего дерматоза.

В заключение докладчик подчеркнула, что противогрибковая терапия при atopическом дерматите, осложненном клинически значимой и лабораторно подтвержден-

ной грибковой инфекцией, является рациональной. В таких случаях назначение антимикотиков позволяет значительно повысить эффективность лечения.



Профессор
А.Н. Пампура

Вопросам диагностики и особенностям течения крапивницы у детей посвятил свой доклад профессор Александр Николаевич ПАМПУРА (д.м.н., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России). Поскольку существующая классификация крапивницы создавалась с учетом особенностей взрослых пациентов, в педиатрической практике она должна применяться с опре-

Крапивница и ангиотек у детей: особенности диагностики и терапии

деленными ограничениями. То же можно сказать и о современных подходах к диагностике и лечению крапивницы. Так, механически перенесены из взрослой практики тесты с физическими воздействиями. Не удовлетворяют требованиям педиатра и критерии рецидивирующей крапивницы. У детей отличаются само течение заболевания и его прогноз, который в наибольшей степени зависит от этиологических факторов развития заболевания (рис. 2).

Диагноз острой крапивницы в педиатрии может быть поставлен только после исключения целого ряда патологий: контактной крапивницы, физической или особой (например, холинергической) крапивницы, сывороточной болезни, ангионевротического отека без уртикарий, аутовоспалительного синдрома и анафилаксии.

Далеко не всегда наличие волдыря (первичного элемента кожной

сыпи, представляющего собой локальный отек сосочкового слоя дермы) является указанием на наличие крапивницы. В качестве примера А.Н. Пампура привел клинический случай Димы Б. (7 лет), который поступил в стационар с кожными высыпаниями, представленными в виде уртикарий и папулезных элементов, тяжелой зудом и нарушениями сна. Назначенная пациенту антигистаминная терапия оказалась неэффективной. После консультации дерматолога ребенку был поставлен диагноз «герпетический дерматит Дюринга». Диагноз был поставлен с учетом истинного полиморфизма высыпаний (наличие эритем, пузырьков, уртикарноподобных элементов, эрозий и корок), наличия субэпидермальных пузырей и отложений IgA, повышения уровня эозинофилов в крови и, как уже упоминалось, отсутствия эффекта от антигис-

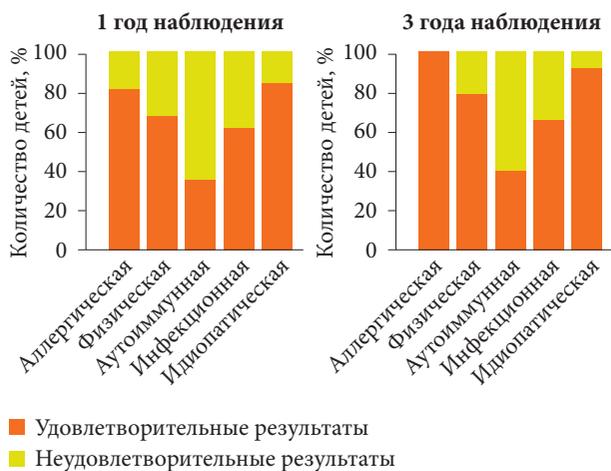


Рис. 2. Результаты катamnестического наблюдения пациентов с хронической крапивницей через 1 год (n = 126) и 3 года (n = 84)

Таблица 2. Дифференциальный диагноз уртикарий и уртикарноподобных элементов

Диагноз	Характеристика высыпаний
Уртикарии	Только типичные высыпания Эритематозные отечные высыпания Транзиторные (< 24–36 ч) Асимметричные Проходят без следа Отсутствуют другие элементы (папулы, везикулы, пурпура и т.д.) Возможна ассоциация с ангионевротическим отеком
Уртикарноподобные элементы	Атипичные уртикарии Инфильтративные бляшки Персистирующие (> 24–36 ч) Симметричные Остаются следы (нарушения пигментации и рубцы) Присутствуют другие элементы (папулы, везикулы, пурпура и т.д.) Обычно не ассоциированы с ангионевротическим отеком



Сателлитный симпозиум компании «ЭГИС»

таминной терапии. Пациенту была рекомендована пожизненная безглютеновая диета, предполагающая также исключение продуктов и лекарств, содержащих йод, кроме того, ребенку был назначен препарат дапсон в дозировке 1 мг/кг/сут. Состояние пациента улучшилось практически сразу после коррекции рациона.

Основную сложность в данном клиническом случае представляла именно диагностика. Вообще, дифференциальная диагностика крапивницы нередко сопряжена с целым рядом затруднений, особенно если пациентом является ребенок младшего возраста. Для облегчения этой задачи можно воспользоваться, например, специальной таблицей (табл. 2). Если у ребенка наблюдаются кожные высыпания, не исчезающие после приема антигистаминных препаратов, скорее всего, речь идет не о крапивнице, а о каком-либо другом заболевании с кожной симптоматикой.

Заболеваемость острой крапивницей у детей характеризуется сезонностью: в зимний период она растет в связи с увеличением количества случаев инфицирования вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом и риновирусами, а в летнее время развитие крапивницы связано с повышением распространенности коксакивируса, коронавируса и аденовирусов. В лечении острой крапивницы используются антигистаминные препараты (в частности, Супрастин), глюкокортикостероиды (при наличии показаний) и диета с исключением продуктов, содержащих распространенные аллергены (яйца, рыба, морепродукты, орехи), а также продуктов с высокой концентрацией гистаминлибераторов.

Для диагностики хронической крапивницы у детей докладчик рекомендовал придерживаться алгоритма (рис. 3). Вне зависимости от предполагаемых причин забо-

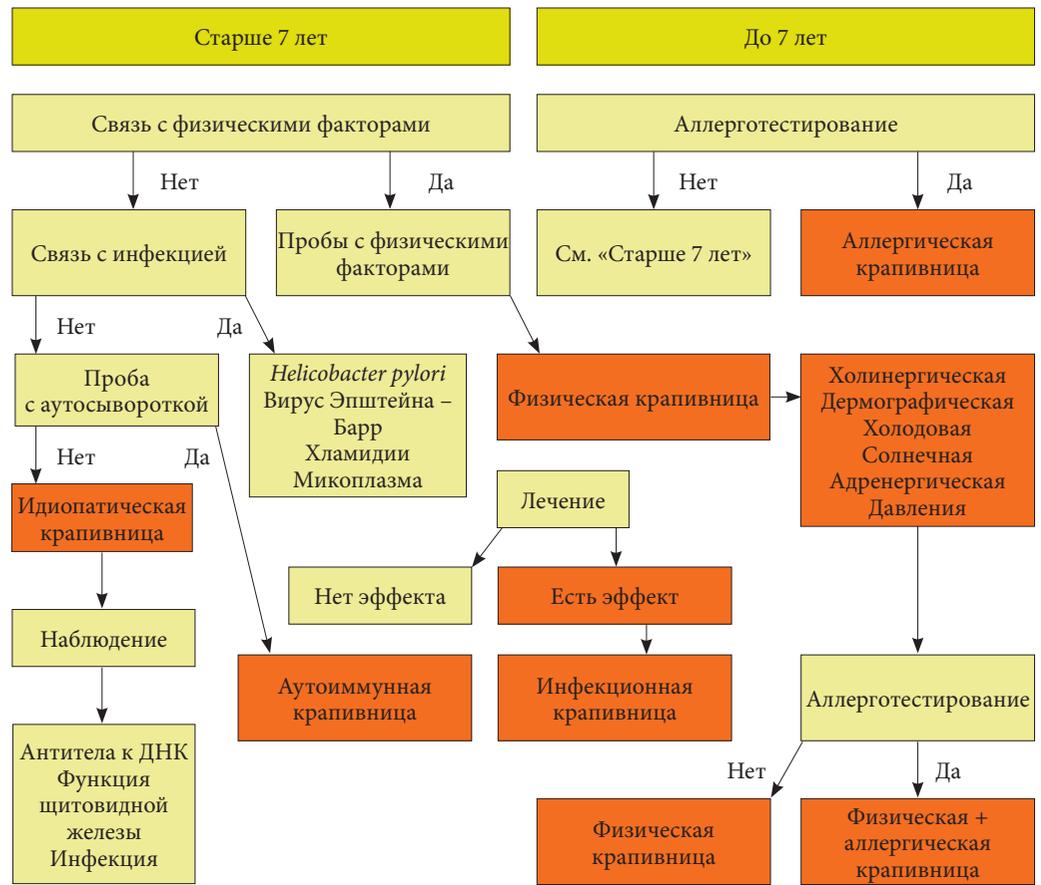
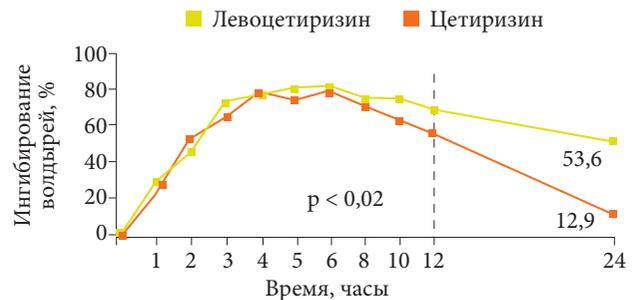


Рис. 3. Алгоритм диагностики хронической крапивницы у детей

левания, диагностика должна проводиться по возможности быстро, поскольку зуд, сопровождающий крапивницу, существенно снижает качество жизни ребенка. Для лечения хронической крапивницы наиболее рациональным является применение антигистаминных препаратов II поколения или комбинаций средств I и II поколения и сочетаний антигистаминных средств II поколения с антилейкотриеновыми препаратами. Эффективность лечения оценивается на 5-е сутки. Одним из самых действенных средств для лечения крапивницы считается антигистаминный препарат левоцетиризин, который в 4 раза превосходит по эффективности цетиризин (рис. 4). Помимо оригинального препарата на основе



! Левоцетиризин в 4 раза превосходит по эффективности цетиризин через 24 часа после приема

Рис. 4. Сравнительная эффективность левоцетиризина и цетиризина

левоцетиризина для лечения крапивницы с успехом может применяться Супрастинекс, дженерик с доказанной биоэквивалентностью.



Профессор
Е.С. Феденко

Согласно эпидемиологическим данным, которые привела профессор Елена Сергеевна ФЕДЕНКО (д.м.н., заведующая отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России), на сегодняшний день атопическим дерматитом страдают 15–30% детей и 2–10% взрослых. Всего в мире с этим заболеванием живут около 40–50 млн человек. Атопический дерматит нередко проявляется одновременно с пищевой аллергией, ее признаки наблюдаются у 40% детей со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом. На сегодняшний день общепризнанной является теория атопического марша, согласно которой эти два заболевания первыми развиваются у детей с генетической предрасположенностью к аллергии. В более позднем возрасте у таких детей также могут

Обоснованность использования антигистаминных препаратов при атопическом дерматите

развиться сенная лихорадка или бронхиальная астма.

В свете вышесказанного становится ясно, какими проблемами чревата широко распространенная среди детей аллергия к белкам коровьего молока – ей страдают 0,5–1,5% младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и 2–7% «искусственников». Среди детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом, данная форма пищевой аллергии встречается в 85–90% случаев. У детей старше трех лет распространенность атопического дерматита и пищевой аллергии снижается, однако на смену ей приходят респираторные проявления аллергии (рис. 5)⁶. Если же у одного пациента наблюдается сочетание атопического дерматита, АР и бронхиальной астмы, это свидетельствует о дермато-респираторном синдроме или, в случае со взрослыми пациентами, о тяжелом атопическом синдроме.

Основной причиной развития атопии является генетическая предрасположенность. Всего на сегодняшний день открыто 37 генов, ассоциированных с атопическими заболеваниями. Последние исследования указывают на то, что нарушение функции эпидермального барьера связано с мутациями в гене, ответственном за синтез белка филаггрина. В результате этих мутаций экспрессия белка снижается, что облегчает проникновение аллергенов в кожу и способствует развитию сенсibilизации, а следовательно, появлению не только атопического дерматита, но и респираторной атопии. Нарушения работы иммунной системы у пациентов с атопией приводят к тому, что у одного и того же больного могут одновременно присутствовать очаги острого и хронического воспаления.

При атопическом дерматите наблюдается повышение содержания гистамина в коже, однако чувствительность к аппликациям или внутрикожному введению этого вещества снижена, что может свидетельствовать либо о нарушении плотности и аффинности H_1 -рецепторов, либо о повышенном распаде гистамина в коже. Назначение антигистаминных препаратов таким пациентам обычно оказывается малоэффективным. Впрочем, это явление чаще наблюдается у взрослых больных, у которых в патогенезе атопического дерматита превалирует хроническое воспаление. В педиатрической практике патогенез атопического дерматита тесно связан с Th_2 -ответом, и применение антигистаминных препаратов, как правило, приводит к положительным результатам, особенно если речь идет об антигистаминных средствах последнего поколения, обладающих не только противоаллергическим, но и противовоспалительным эффектом. На протяжении долгих лет пациентам с атопическим дерматитом назначались антигистаминные препараты I поколения, которые, оказывая седативный эффект, корректируют нарушенный из-за зуда сон. Однако использование более современных средств также способно повлиять на течение заболевания, например, предотвратить развитие или купировать респираторные проявления. Антигистаминные препараты могут применяться и как часть базисного лечения, и для купирования обострений, и в качестве премедикации перед проведением рентгеноконтрастных исследований и оперативных вмешательств. Кроме того, они широко используются у пациентов, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию.

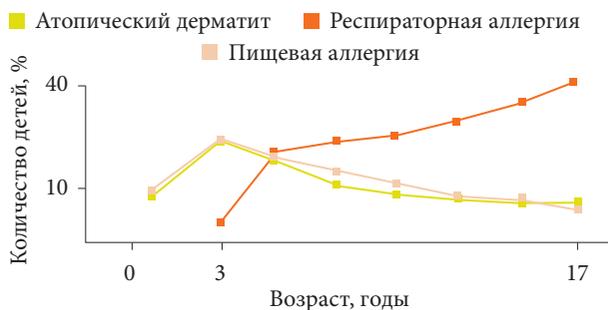


Рис. 5. Распространенность респираторных, кожных и пищевых проявлений аллергического марша в зависимости от возраста

⁶ Saarinen U.M., Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old // Lancet. 1995. Vol. 346. № 8982. P. 1065–1069.



Сателлитный симпозиум компании «ЭГИС»

До недавнего времени в аллергологии применялся препарат цетиризин, показывавший хорошие результаты. Однако появление левоцетиризина вывело антигистаминную терапию на новый уровень. В левоцетиризине (Супрастинекс) отсутствует конкуренция за рецептор между неактивным правовращающим изомером и активным левовращающим, а длительность связывания цетиризина и левоцетиризина с рецепторами от-

личается приблизительно в 1,5 раза (95 и 142 минуты соответственно). В ходе исследования эффективности левоцетиризина у детей 9–14 лет, страдающих атопическим дерматитом, было показано, что двухнедельный курс левоцетиризина уменьшает выраженность зуда, расчесов и мокнутия. После проведенной терапии было зафиксировано изменение числа эозинофилов, тогда как уровень нейтрофилов не изменился. Снизился процент

CD4⁺ Т-клеток, экспрессирующих интерлейкин (ИЛ) 5, и CD4⁺, экспрессирующих ИЛ-13, уровень же CD⁺, экспрессирующих ИЛ-10, напротив, повысился до нормальных значений⁷. «Это означает, что левоцетиризин позволяет контролировать аллергическое воспаление, следовательно, его применение у пациентов с атопическими заболеваниями обоснованно», – подчеркнула в завершение доклада профессор Е.С. Феденко.

Аллергия к насекомым: симптомы разные, подход один

Инсектная аллергия может развиваться при укусах взрослых особей представителей как минимум 13 отрядов насекомых. Однако, как отметила профессор Татьяна Германовна ФЕДОСКОВА (д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ), укусы и укусы насекомых представляют собой лишь один из возможных путей сенсибилизации к их антигенам. Полный список способов, которыми антигены насекомых проникают в человеческий организм, выглядит следующим образом:

- парентеральный – с ядом при укусах, а также с секретом слюнных желез при укусах кровососущих и кусающих насекомых;
- аэрогенный – при вдыхании частиц тел и продуктов жизнедеятельности насекомых;
- контактный – при прикосновении кожи и слизистых с продуктами жизнедеятельности насекомых;
- алиментарный – через желудочно-кишечный тракт (при употреблении насекомых в пищу, а также при поедании продуктов, зараженных экскрементами насекомых, или приеме лекарственных средств, являющихся продуктом жизнедеятельности насекомых).

Инсектная аллергия может возникнуть и в отсутствие непосредственного контакта с насекомыми, например, при купании в водоемах со стоячей водой или вследствие употребления в пищу морепродуктов (ракообразных или моллюсков). На контакт с насекомыми и продуктами их жизнедеятельности организм человека может отреагировать патологическими реакциями нескольких типов:

- аллергические реакции гиперчувствительности немедленного (IgE-опосредованного), иммунокомплексного и замедленного типов;
- псевдоаллергические реакции;
- токсические реакции.

Истинная аллергия к жалящим насекомым встречается, по разным данным, у 0,4–8% популяции, к нежалящим – у 1,7–17,5%. Факторами риска развития истинной аллергии являются отягощенный аллергологический анамнез (сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли, плесневых грибов, эпидермиса животных), место жительства, предполагающее повышенный риск контакта с насекомыми, род деятельности (пчеловоды, лесничие, егеря, работники инсектариев и др.). Вопросы предупреждения инсектной аллергии представляют собой серьезную проблему прежде всего потому, что контакт с насекомыми невозможно прогнозировать.



Профессор
Т.Г. Федоскова

Клинические проявления инсектной аллергии чрезвычайно разнообразны. К местным формам аллергии на насекомых относятся папулезные, везикулезные или буллезные элементы, острая эритематозная реакция, отек с зоной гиперемии, воспаление с исходом в рубцевание, а также респираторные проявления – заложенность носа, ринорея и др. Среди системных проявлений инсектной аллергии выделяют такие опасные состояния, как ангионевротический отек и анафилактический шок, а также острую крапивницу и удушье. С риском для жизни может быть сопряжена даже местная аллергическая реакция на контакт с насекомым, если отек развился в полости рта или горла.

Для инсектной аллергии характерна сенсибилизация: при повторных укусах кровососущих насекомых аллергические реакции возникают также в местах более ранних укусов. Относится это и к системным

⁷ Mahmoud F. et al. Intracellular cytokine production in children with atopic dermatitis: effect of levocetirizine treatment // Pedijatrija danas. 2009. Vol. 5. P. 162–171.



XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии»

проявлениям – все пациенты, перенесшие анафилактический шок в результате контакта с насекомым, оказываются в группе риска повторной тяжелой реакции на ужаление или укусы.

Несмотря на огромное разнообразие клинических проявлений инсектной аллергии, а также факторов, способных спровоцировать ее развитие, врачебный подход к пациентам с гиперергической реакцией на ужаления и укусы насекомых должен быть единым. Таких пациентов необходимо направлять на консультацию к аллергологу для проведения аллергологического обследования и назначения соответствующей терапии.

Основными принципами терапии инсектной аллергии являются элиминация аллергенов, проведение профилактических мероприятий в группах риска, обучение пациентов и их родственников, а также фармакотерапия. Для устранения зуда у пациентов с инсектной аллергией профессор Т.Г. Федоскова рекомендовала назначать Супрастин, а для борьбы с проявлениями ранней фазы аллергического ответа и предотвращения развития

поздней стадии – антигистамин последнего поколения – Супрастинекс. Немаловажно, что оба эти препарата могут применяться как у взрослых пациентов, так и в педиатрической практике. Как правило, Супрастин назначается в первые 1–2 недели обострения аллергического заболевания (при

необходимости препарат вводится в инъекционной форме), а Супрастинекс – в период ремиссии, для ее поддержания. В целом инсектная аллергия успешно поддается терапии, и проведение адекватного лечения позволит не доводить случаи инсектной аллергии до тяжелых состояний.

Заключение

Лечение аллергических заболеваний подразумевает назначение препаратов разных фармакологических групп. Особое внимание докладчики уделили роли антигистаминных средств в терапии аллергического ринита, аллергического дерматита, крапивницы, инсектной аллергии. Целесообразность применения антигистаминных препаратов при различных аллергических заболеваниях определяется широким спектром эффектов гистамина. Этот медиатор может вызывать патофизиологические реакции со стороны разных органов и систем (дыхательных путей, кожи, желудочно-кишечного тракта, сер-

дечно-сосудистой системы и др.). Таким образом, препараты, блокирующие гистаминовые рецепторы, эффективно предотвращают и купируют симптомы аллергии.

Свойства антигистаминных препаратов различаются в зависимости от того, к какому поколению принадлежит средство. Именно поэтому в одних случаях показан проверенный временем препарат первого поколения Супрастин, а в других – современное средство Супрастинекс на основе левоцетиризина. Оба эти препарата обладают доказанной эффективностью и безопасностью и по праву занимают свое место в схемах лечения аллергических заболеваний. ●

Комментарий эксперта

Профессор С.В. Морозова:

– Аллергия – это актуальная междисциплинарная проблема. Многие специалисты по роду своей деятельности постоянно взаимодействуют с пациентами, страдающими аллергическими заболеваниями. Так, например, к оториноларингологам за помощью обращаются пациенты с аллергическим ринитом – заболеванием, чрезвычайно широко распространенным на территории нашей страны. Выделяют две формы аллергического ринита – круглогодичный и сезонный, проблема последнего чрезвычайно остро встает сейчас, в период цветения растений. Именно поэтому и врачи разных специальностей, и сами пациенты, и члены их семей должны знать о существовании антигистаминных препаратов, способных снизить выраженность аллергических реакций, в том числе и при аллергическом рините.

Профессор А.Н. Пампура:

– В рамках симпозиума мы обсудили важные проблемы, связанные с разными аллергическими заболеваниями, в том числе и поллиноза. Как правило, в России отмечается три пика подъема содержания пыльцы в воздухе. Они приходится на вторую половину апреля – май (цветение деревьев), июнь-июль (цветение луговых трав), август-сентябрь (цветение сорных трав, полыни). Для клинической картины поллиноза характерны аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и бронхиальная астма. Несмотря на достаточно яркую симптоматику сезонных аллергических заболеваний, их диагностика и лечение представляют значительную проблему. Диагностика поллиноза основывается на тщательном сборе и анализе анамнеза заболевания и полноценном аллергологическом обследовании, включающем кожные аллерготесты (при отсутствии противопоказаний) или определение специфических IgE. Затруднения, как правило, вызывает интерпретация полученных данных и, соответственно, назначение адекватной терапии. Именно поэтому выступающие эксперты сделали акцент на алгоритмах диагностики и схемах терапии аллергических заболеваний.

Супрастинекс®

Левацетиризин

Умнее, чем аллергия!

ЛУЧШИЙ ВЫБОР ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛЮБОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГИИ

- Мощный препарат от аллергии
нового поколения¹
активный метаболит обладает самой
высокой селективностью в отношении
H1-рецепторов
- Отлично переносится
при длительном
применении,²
не оказывая негативного
влияния на печень
- 1 таблетка в сутки
без сонливости
и привыкания³



1. Васильева О.С., РМЖ, Болезни дыхания, №6, 2012

2. Климек Л., Хундорф И., Аллергология, годовой выпуск 25, 1. Приложение 2002

3. Нажмутдинова Д.К. и др., РМЖ, Дерматология, №21, 2011

Реклама

РУ: ЛСР-008568/10

Дополнительная информация:

ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru



Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией по применению или получить консультацию специалиста



Бронхиальная астма – все ли проблемы решены?

Возможности медикаментозного лечения бронхиальной астмы (БА), одного из наиболее распространенных заболеваний у людей всех возрастов, в наши дни достаточно велики. Больные контролируемой БА сегодня живут полноценной жизнью. Тем не менее не всем больным БА легко помочь. Симпозиум «Бронхиальная астма – все ли проблемы решены?», прошедший в рамках XII Международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (11–13 марта 2013 г., Москва) под председательством известных пульмонологов д.м.н., проф. Н.А. Геппе, д.м.н., проф. Н.М. Ненашевой и д.м.н., проф. А.В. Аверьянова, привлек внимание пульмонологов, терапевтов и педиатров к сложным аспектам ведения пациентов с БА: купированию воспаления мелких дыхательных путей, особенностям лечения больных с разными фенотипами БА и с тяжелой астмой, роли респираторных инфекций в развитии БА у детей. Докладчики выделили преимущества применения в этих трудных ситуациях нового экстрамелкодисперсного ингаляционного глюкокортикостероида циклесонида (Альвеско®), характеризующегося высокой клинической эффективностью при благоприятном профиле безопасности у детей и взрослых, больных бронхиальной астмой.

Для бронхиальной астмы (БА) характерно хроническое воспаление дыхательных путей, которое вызывает гиперреактивность дыхательных путей и приводит к повторным эпизодам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, особенно ночью или рано утром. Эти симптомы связаны с вариабельной генерализованной обструкцией дыхательных путей, которая возникает при воздействии различных факторов риска и часто обратима (спонтанно или под влиянием лечения) (GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой) 2012). В случае аллергической БА причина воспаления – ингаляционные аллергены. Среди неаллергических факторов риска выделяют табачный дым, вирусные респираторные инфекции, физическую нагрузку, эмоцио-

нальное напряжение, химические раздражители и лекарства. В патогенезе заболевания как пусковой момент участвует активация аллергенами многих клеток – макрофагов/дендритных клеток, тучных клеток, Th₂-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Бронхообструкция при БА возникает с участием гиперсекреции слизи и гиперплазии бокаловидных клеток, слущивания эпителия и образования слизистых пробок; вазодилатации и неогенеза сосудов, прототевания плазмы и отека слизистой; субэпителиального фиброза; активации сенсорных нервов, холинергического рефлекса; бронхоконстрикции, гипертрофии/гиперплазии гладкомышечных клеток. Из представлений о воспалительной природе заболевания следует важнейший практический вывод – основой лечения БА должны

быть мероприятия, направленные на уменьшение воспаления бронхов, а именно уменьшение воздействия факторов, вызывающих и усиливающих воспаление, и применение противовоспалительной терапии. Классификация БА строится на основании этиологического подхода, а также тяжести течения заболевания, которую оценивают с учетом клинической картины, показателей проходимости бронхов и объема получаемой больным фармакотерапии. Традиционно по степени тяжести выделяют интермиттирующую, легкую персистирующую, среднетяжелую персистирующую и тяжелую персистирующую БА (GINA 1995). Поскольку основной целью лечения БА в настоящее время считается достижение контроля заболевания (GINA 2006, GINA 2012), в зависимости от его уровня БА подразделяется на контроли-



Симпозиум компании «Такеда»

руемую (дневные симптомы менее 2 раз в неделю, ночные симптомы отсутствуют, сохраняется нормальная жизненная активность, потребность в симптоматической терапии (прием бета-2-агонистов) возникает реже 2 раз в неделю, показатели спирометрии близки к нормальным, нет выраженных обострений), частично контролируемую (любое из перечисленных ниже проявлений: дневные симптомы более 2 раз в неделю, наличие любого ограничения жизненной активности, наличие ночных симптомов, потребность в приеме быстродействующих симптоматических средств более 2 раз в неделю, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 80% от лучшего для пациента показателя, обострения один раз в год или чаще) и неконтролируемую (наличие 3 и более признаков частично контролируемой БА).

Современная лекарственная терапия БА основывается на ступенчатом принципе: для каждого больного соответственно тяжести заболевания определяется одна из 5 ступеней терапии. Если текущая терапия не позволяет установить контроль БА, должно быть назначено лечение, соответствующее более высокой ступени. И наоборот, при хорошем контроле заболевания через 3–4 месяца можно приступить к снижению дозировок противовоспалительных препаратов. Таким образом, современная классификация БА способствует достижению главной цели лечения – контролю БА.

Сегодня в нашем распоряжении имеется внушительный арсенал противоастматических средств. Однако лечение некоторых клинических вариантов БА все еще пред-

ставляет определенные трудности. Многоцентровое исследование, проводившееся в 29 странах среди 7786 взрослых и 3153 детей, принимавших лекарственные препараты против БА, показало: несмотря на получаемую терапию, значительная доля больных испытывают симптомы БА, терпят ограничения жизненной активности, нуждаются в неотложной помощи. Это исследование выявило недостаточное применение противовоспалительных препаратов и предоставило прямые свидетельства субоптимального контроля БА у многих больных во всем мире¹.

К приоритетным средствам базисной противовоспалительной терапии БА относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), которые рекомендуются GINA (2012) всем больным с персистирующей БА, независимо от ее тяжести, как препараты первой линии для уменьшения воспаления дыхательных путей. Ингаляционные ГКС характеризуются высокой топической противовоспалительной активностью в легких, минимальным системным действием и доказанной способностью уменьшать риск смертельного исхода от астмы. Ингаляционные ГКС доставляются в легкие прямым путем. Среди нежелательных явлений, связанных с местным применением этих препаратов (оседание препарата в ротоглотке), может быть развитие кандидоза, дисфонии и фарингита. Еще одним недостатком большинства ингаляционных ГКС считается недостаточная депозиция препарата в мелких дыхательных путях. Недавние успехи в разработке средств доставки ингаляционных ГКС, в частнос-

ти применение технологии распылителей гидрофторалкана (HFA), и разработка новых препаратов с более мелкими размерами частиц ГКС позволяют улучшить доставку лекарства именно к месту воспаления в дыхательных путях. Средний аэродинамический размер частиц ингаляционного ГКС может прямо влиять на распределение препарата в дыхательных путях. Наиболее высокая легочная депозиция достигается при применении препаратов со средним аэродинамическим размером частиц 1,1–1,2 мкм: например, 52% у циклесонида (HFA). У препаратов с более крупным средним размером частиц легочная депозиция составляет от 4% до 32%². Сравнение ингаляционных ГКС показывает, что наименьшие размеры частиц имеют беклометазона дипропионат (HFA) и циклесонид (HFA)³. Именно поэтому новые экстрамелкодисперсные ингаляционные ГКС обладают наибольшей эффективностью в своем классе и характеризуются высоким профилем безопасности. Так, циклесонид представляет собой пролекарство, которое активируется в легких, что обеспечивает минимальное воздействие в ротоглотке. Благодаря мелкому размеру частиц большая их часть при вдыхании поступает в мелкие воздушные пути и откладывается в мелких бронхах: по данным гамма-сцинтиграфии общее распределение циклесонида в легких составляет 52%, из которых 55% откладываются в мелких дыхательных путях⁴, что имеет огромное практическое значение, учитывая современные данные о роли воспаления мелких дыхательных путей в патогенезе БА.

¹ Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. № 1. P. 40–47.

² De Vries T.W., Rottier B.L., Gjaltema D. et al. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 8. P. 1167–1173.

³ Nave R., Mueller H. From inhaler to lung: clinical implications of the formulations of ciclesonide and other inhaled corticosteroids // Int. J. Gen. Med. 2013. Vol. 6. P. 99–107.

⁴ Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of ^{99m}Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 3. P. 375–384.



Профессор
Н.М. Ненашева

Воспаление при бронхиальной астме развивается как в крупных, так и в мелких дыхательных путях – этот тезис был убедительно обоснован в докладе д.м.н., профессора кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва) Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ. К мелким дыхательным путям относят бронхи с внутренним диаметром ≤ 2 мм, в стенке которых нет хряща, но отмечается значительное количество гладких мышц; терминальные бронхиолы, являющиеся проводящими воздухом структурами; респиаторные бронхиолы, содержащие в своей стенке альвеолы. В легких человека, по данным разных исследований, от 40 000 до 44 000 бронхиол⁵. Мелкие дыхательные пути составляют 98% поверхности легких. Воспаление стенки мелких бронхов (отек, гиперсекреция, гипертрофия гладких мышц) способствует закрытию мелких дыхательных

Роль мелких дыхательных путей в патогенезе БА

путей и образованию воздушных ловушек. По данным S. Balzar и соавт. (2002), на срезах мелких бронхов, полученных при трансбронхиальной биопсии или хирургическом вмешательстве у больных тяжелой БА, плотность воспалительных клеток больше в мелких дыхательных путях⁶. Результаты трансбронхиальной биопсии свидетельствуют о более выраженном нейтрофильном воспалении малых бронхов у больных тяжелой БА по сравнению с больными среднетяжелой БА⁷. При тяжелой БА (исследование при аутопсии) выявляется окклюзия бронхиол в результате бронхоконстрикции, утолщение стенки малого бронха, гипертрофия гладкомышечного слоя и эозинофильная инфильтрация, более выраженная во внешней части по отношению к гладкомышечному слою⁸.

Среди существующих методов оценки функции легких и воспаления мелких дыхательных путей при БА форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) является спирометрическим показателем наличия воздушных ловушек. Как было показано в исследовательской программе по изучению тяжелой БА у детей и взрослых, ФЖЕЛ значимо коррелирует с отношением «остаточный объем легких / общая емкость легких» (ООЛ/ОЕЛ)⁹. Увеличение ООЛ и снижение ФЖЕЛ отражают наличие воздушных

ловушек. Альвеолярная фракция оксида азота (NO) – другой маркер воспаления в дистальном отделе легких – достоверно выше у больных с тяжелой БА, чем у здоровых лиц или у больных с более легким течением БА¹⁰.

Нарушение функции малых бронхов особенно значимо у больных тяжелой нестабильной БА и может служить объяснением нарастания симптомов по ночам у пациентов с ночными симптомами БА¹¹.

Установлена связь между нарушением функции мелких бронхов и фиксированной обструкцией бронхов, тяжелым и длительным течением БА. Нарушение функции малых бронхов и степень воздушных ловушек значительно более выражены с течением времени у пациентов с БА, имеющих фиксированную бронхиальную обструкцию, чем у больных с полностью обратимой обструкцией бронхов¹². Степень гиперинфляции значительно выше у пожилых больных с длительной историей БА, чем у больных с коротким анамнезом заболевания¹³.

Профессор Н.М. Ненашева представила также результаты недавнего исследования, которое показало, что воздушные ловушки являются главной детерминантой персистирующей обструкции дыхательных путей у больных БА на фоне терапии высокими дозами ингаляционных ГКС (выраженность воз-

⁵ Weibel E.R. What makes a good lung? // Swiss Med. Wkly. 2009. Vol. 139. № 27–28. P. 375–386.

⁶ Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20. № 2. P. 254–259.

⁷ Wenzel S.E., Szefler S.J., Leung D.Y. et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. Vol. 156. № 3. Pt 1. P. 737–743.

⁸ Saetta M., Turato G. Airway pathology in asthma // Eur. Respir. J. 2001. Vol. 18. Suppl. 34. P. 18S–23S.

⁹ Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation // J. Appl. Physiol. 2008. Vol. 104. № 2. P. 394–403.

¹⁰ Berry M., Hargadon B., Morgan A. et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25. № 6. P. 986–991.

¹¹ Kraft M., Pak J., Martin R.J. et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. № 7. P. 1551–1556.

¹² Contoli M., Baraldo S., Marku B. et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 4. P. 830–837.

¹³ Cassino C., Berger K.L., Goldring R.M. et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 162. № 4. Pt 1. P. 1423–1428.

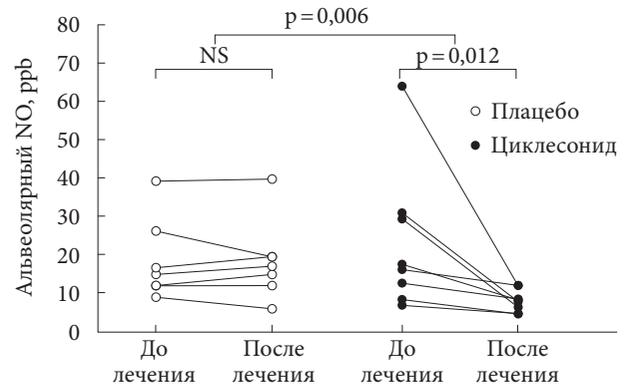


Симпозиум компании «Такеда»

душных ловушек через год терапии была $41,6 \pm 3,3\%$ при обратимой обструкции и $54,2 \pm 2,2\%$ при БА с фиксированной бронхообструкцией; $p=0,001$ ¹⁴. Персистирующая фиксированная обструкция бронхов отмечена у 60% детей и подростков с тяжелой, резистентной к обычной терапии БА (данные исследования TENOR)¹⁵ и у 49% взрослых больных тяжелой БА¹⁶. Эти данные свидетельствуют об участии малых бронхов в формировании фенотипа БА с персистирующей фиксированной обструкцией бронхов.

Воспаление мелких бронхов, по видимому, имеет значение и в патогенезе БА физического усилия. Выявлена взаимосвязь дисфункции мелких бронхов и выраженности постнагрузочного бронхоспазма у больных БА: снижение ОФВ₁ через 5 минут после физической на-

грузки имеет более выраженную корреляцию с повышением сопротивления мелких, чем крупных дыхательных путей¹⁷. Говоря о возможности терапевтического воздействия на воспаление и дисфункцию мелких бронхов, профессор Н.М. Ненашева выделила новые экстрамелкодисперсные ингаляционные ГКС, такие как циклесонид (Альвеско®), обладающий наибольшей фракцией мелких частиц в своем классе, и привела доказательства их высокой эффективности в мелких бронхах. Так, в исследовании J. Cohen и соавт. (2008) было показано значимое снижение альвеолярной фракции NO и уменьшение при компьютерной томографии воздушных ловушек, индуцированных провокацией метахолином у больных легкой и среднетяжелой БА, получавших терапию циклесонидом 320 мкг



NS – различие статистически не достоверно.

Рис. 1. Изменение альвеолярной фракции NO у больных легкой и среднетяжелой БА в результате лечения циклесонидом 320 мкг 1 раз в день

1 раз в день, по сравнению с результатами до лечения и при лечении плацебо (рис. 1)¹⁸, что свидетельствует о противовоспалительной активности циклесонида в мелких дыхательных путях.

Роль фенотипов бронхиальной астмы в клинической практике

В своем докладе руководитель научно-клинической лаборатории пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Кирилл Алексеевич ЗЫКОВ выделил такие нерешенные проблемы бронхиальной астмы, как недостаточная оценка контроля БА, трудности лечения БА тяжелого течения, неполный контроль воспалительного процесса у ряда пациентов. Среди первоочередных задач, стоящих перед пульмонологами, докладчик особенно отметил необходимость фенотипирования БА, которое даст возможность осуществлять персонализированный

подход к лечению пациентов. Для этого возможно использовать различные биомаркеры, позволяющие охарактеризовать особенности воспалительного процесса при астме и назначать новые лекарства, направленные на специфические биологические пути (анти-ИЛ-5, анти-ИЛ-13 и т.д.).

Фенотип определяется как все доступные для наблюдения характеристики организма, являющиеся результатом взаимодействия его генотипа и внешней среды¹⁹. С позиции клинициста при БА влияние окружающей среды на генотип при случайной вариабельности ведет к тому или иному проявлению патобиологии с определен-



К.м.н. К.А. Зыков

ными биомаркерами, от которых зависят клинические проявления, в том числе естественная история БА и ответ на терапию. Потенциальные фенотипы БА включают аспириновую астму; астму, склонную к обострению; эозинофильную астму; неэозинофильную

¹⁴ Park S.W., Park J.S., Jeong S.H. et al. Air trapping is a major determinant of persistent airway obstruction in asthmatics // *Respir. Med.* 2012. Vol. 106. № 6. P. 786–793.

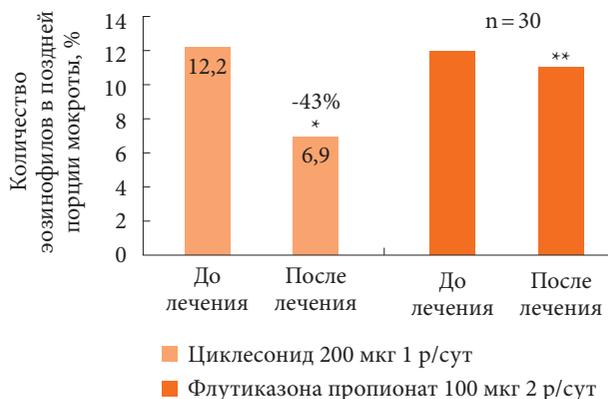
¹⁵ Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study // *Chest.* 2007. Vol. 132. № 6. P. 1882–1889.

¹⁶ Ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 5. P. 744–748.

¹⁷ Lee J.H., Lee Y.W., Shin Y.S. et al. Exercise-induced airway obstruction in young asthmatics measured by impulse oscillometry // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 20. № 7. P. 575–581.

¹⁸ Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H. et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. № 6. P. 1213–1220.

¹⁹ Cazzola M. Therapeutic responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *ERS Congress*, 2009. PG17.



* p < 0,01.

** Различия не достигли уровня статистической значимости.

Рис. 2. Влияние циклесонида и флутиказона пропионата на количество эозинофилов в поздней порции мокроты

астму; возможно, астму у больных с коморбидными состояниями и другие варианты. Воспаление мелких бронхов ассоциировано с несколькими типами БА: ночная астма, тяжелая астма, аллергическая астма, легкая астма, астма физического усилия. Неэозинофильная астма все чаще рассматривается как важный клинико-патологический фенотип БА у взрослых и описывается у детей. По данным J.L. Simpson и соавт. (2007)²⁰, а также ряда других исследователей, при неэозинофильной БА возможны нейтрофильные и лимфоцитарные подгруппы, при нейтрофильном типе – переактивация врожденного иммунного ответа, наблюдается ассоциация с курением, ожирением, внешними факторами, менопаузой, элитным спортом, возможен положительный эффект макролидов и характерна стабильность фенотипа. В этой связи д.м.н. К.А. Зыков остановился на вызывающей бурные споры так называемой голландской гипотезе, за-

ключающейся в том, что различия между бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) не столь значительны и эти заболевания являются двумя сторонами одной медали. Патогенетические характеристики тяжелой БА имеют много общего с механизмами, определяющими ХОБЛ, – отсутствие выраженной эозинофилии при инфильтрации нейтрофилами, участие T_{c1}, Th₁, Th₁₇ в индукции воспаления при ХОБЛ и тяжелой БА, повышение при обоих заболеваниях уровня ФНО-альфа и ИЛ-8, роль окислительного стресса в патогенезе и преимущественное поражение мелких дыхательных путей в обоих случаях. При среднетяжелой БА повышена роль эозинофилов, задействованы Th₂-лимфоциты, меньше значение окислительного стресса, наблюдается преимущественное поражение крупных воздушных путей, как при эозинофильной инфильтрации, а повышения ФНО-альфа и ИЛ-8, как при тяжелой форме, не происходит. Для БА средней тяжести характерен высокий ответ на ингаляционные ГКС, в то время как при ХОБЛ ответ на ГКС-терапию отсутствует, а при тяжелой БА может быть незначительным. Для фенотипирования БА важна оценка выраженности эозинофильного воспаления. Типичный маркер эозинофильного воспаления дыхательных путей – эозинофилия мокроты. Для выявления эозинофильного воспаления также может быть полезным определение уровня сывороточного эозинофильного катионного протеина (ЭКП). Так, по данным V. Peona и соавт. (2010), уровень ЭКП был значительно выше в группе

441 больных с респираторной патологией, чем у 33 здоровых лиц (p = 0,0001), при этом не наблюдалось корреляции между количеством эозинофилов в периферической крови и уровнем ЭКП (p = 0,881; r = 0,007)²¹. Повышенный уровень ЭКП имел предиктивное значение для БА с чувствительностью 70% и специфичностью 74%. Комбинация маркеров – общее содержание IgE и ЭКП – более чувствительна, как предиктор свистящего дыхания у детей, чем только уровень IgE или уровень ЭКП²². Известно, что количество эозинофилов при БА больше в мелких дыхательных путях (диаметром < 2 мм)²³, которых могут достигать аллергены малого размера.

Говоря о лечении эозинофильной БА, д.м.н. А.К. Зыков отметил: данные ряда исследований показали, что изменение терапии БА с учетом количества эозинофилов в мокроте ведет к снижению количества обострений, однако для окончательной оценки такой тактики лечения, согласно результатам систематического Кокрановского обзора (H.L. Patsky и соавт., 2007)²⁴, необходимы дальнейшие исследования. Роль оценки оксида азота в выдыхаемом воздухе для коррекции дозы ингаляционного ГКС при БА остается не до конца ясной²⁵.

Подчеркивая преимущества экстрамелкодисперсных ингаляционных ГКС при лечении эозинофильной астмы, докладчик привел результаты исследования, показавшего, что циклесонид в дозе 200 мкг снижает количество эозинофилов в поздней порции мокроты при астме на 43% (p < 0,01), тогда как флутиказона пропионат в дозе 100 мкг 2 раза в день в течение

²⁰ Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis // Thorax. 2007. Vol. 62. № 3. P. 211–218.

²¹ Peona V., De Amici M., Quaglini S. et al. Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? // J. Asthma. 2010. Vol. 47. № 2. P. 131–134.

²² Keleş E., Yazgan H., Gebeşçe A. To evaluate serum eosinophil cationic protein and total IgE concomitantly may predict the persistence of wheezing in young children // ISRN Pediatr. 2012. Vol. 2012. P. 168379.

²³ Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // Allergy. 2010. Vol. 65. № 2. P. 141–151.

²⁴ Patsky H.L., Kynaston J.A., Turner C. et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 2. CD005603.

²⁵ Patsky H.L., Cates C.J., Li A. et al. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. № 4. CD006340.



Симпозиум компании «Такеда»

8 недель не дает достоверного снижения количества эозинофилов (рис. 2)²⁶. В том же исследовании циклесонид достоверно снижал сопротивление в мелких воздушных путях (0,02 кПа/л/с), а статистичес-

ки значимого влияния флутиказона пропионата на этот показатель не отмечено²⁶.

Еще одним важным достоинством терапии циклесонидом, по мнению д.м.н. К.А. Зыкова, является от-

сутствие системного влияния ингаляций циклесонида: по данным E. Derom и соавт. (2005), циклесонид в дозах от 320 мкг до 640 мкг 2 раза в день не влиял на уровень кортизола в моче²⁷.

Тяжелая астма – миф или реальность?

Проблема ведения больных тяжелой астмой была рассмотрена в докладе д.м.н., профессора Александра Вячеславовича АВЕРЬЯНОВА (Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва). Тяжелая БА составляет 5–10% всех случаев астмы. В последнее время все чаще признается, что тяжелая форма БА представляет собой несколько гетерогенных фенотипов, однако их иммунопатология, в особенности в дистальных воздушных путях и интерстиции, недостаточно хорошо изучена.

По дефиниции Американского торакального общества «тяжелая астма» означает сохранение симптомов БА у больных с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы, несмотря на приверженность адекватному лечению²⁸. Термин «тяжелая астма» следует отличать от понятия «трудная астма», под которым понимают сохранение симптомов астмы несмотря на максимальное (4–5-я ступень) лечение (GINA 2006–2012). Критерии тяжелой астмы делятся на большие (потребность в курсах пероральных ГКС более 50% дней в году; высокие дозы ингаляционных ГКС) и малые (дополнительная к ингаляционным ГКС потребность в других лекарствах для контроля БА, дополнительная потребность в бета-2-агонистах

короткого действия почти ежедневно, ОФВ₁ < 80%, уменьшение пиковой скорости выдоха (ПСВ) > 20%, одно или более обострений БА с госпитализацией, 3 или более курсов увеличения дозы пероральных ГКС, ухудшение состояния при снижении дозы ГКС системного действия или ингаляционных ГКС < 25%, эпизоды обострения с угрозой для жизни в анамнезе)²⁸.

Трудная для лечения БА может быть обусловлена недостаточной приверженностью терапии, наличием отягчающих факторов или бронхообструкцией, вызванной другим заболеванием, требующим дифференциального диагноза. При исключении этих составляющих мы имеем пациента с истинной тяжелой астмой. Профессор А.В. Аверьянов привел интересные наблюдения D.S. Robinson и соавт. (2003): из 100 больных с первоначальным диагнозом «трудная астма» у 12 пациентов БА не подтвердилась, у 28 больных имелась высокая степень тревожности, у 30 – риносинусит, 55 больных не выполняли врачебные назначения, у 3 были диагностированы бронхоэктазы и у 9 имелся постоянный контакт с домашними аллергенами²⁹. Дифференциальный диагноз трудной астмы в первую очередь включает такие «маски» бронхиальной астмы, как ХОБЛ, бронхоэктазы, дисфункция голосовых связок, эозинофильные поражения (васкулиты,



Профессор
А.В. Аверьянов

аллергический бронхолегочный аспергиллез), гипервентиляционный синдром, сердечная астма. Большое значение в определении возможных отягчающих бронхиальную астму факторов имеет применение компьютерной томографии (КТ). Анализ данных с применением КТ высокого разрешения среди 185 больных тяжелой астмой выявил утолщение стенок бронхов у 62% больных, бронхоэктазы у 40%, эмфизему легких у 8%, аллергический бронхолегочный аспергиллез у 5%, наличие воздушных ловушек у 7% и нормальную КТ только у 20%³⁰.

Ухудшать течение БА могут ринит, синусит, гипервентиляция, гастроэзофагеальный рефлюкс, неврозы, депрессии, курение, ожирение, апноэ во сне, ХОБЛ, респираторные инфекции, присутствие аллергенов. Тяжелая астма примерно в два раза вероятнее у больных с ожирением, чем у людей без избыточного веса. Исследование рефрактерной астмы в многоцентровом регистре Великобритании показало, что

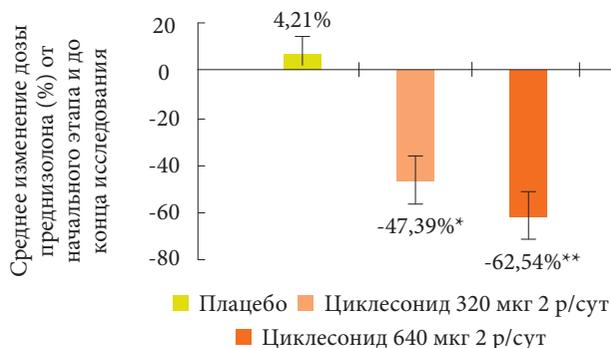
²⁶ Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma // Allergol. Int. 2010. Vol. 59. № 1. P. 59–66.

²⁷ Derom E., Van De Velde V., Marissens S. et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients // Pulm. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 18. № 5. P. 328–336.

²⁸ Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 162. № 6. P. 2341–2351.

²⁹ Robinson D.S., Campbell D.A., Durham S.R. et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. № 3. P. 478–483.

³⁰ Gupta S., Siddiqui S., Haldar P. et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma // Chest. 2009. Vol. 136. № 6. P. 1521–1528.



* $p = 0,0003$ для сравнения с плацебо.

** $p = 0,0001$ для сравнения с плацебо.

Рис. 3. Уменьшение дозы перорального преднизолона на фоне приема циклесонида у пациентов с тяжелой персистирующей астмой

с тяжестью течения БА связаны астма в семейном анамнезе; атопия, аллергический ринит, операции на полости носа и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в анамнезе; эозинофилия крови; повышенный уровень NO в выдыхаемом воздухе. При этом экзема, полипоз носа, эозинофилия мокроты, общий IgE, по данным этого регистра, не ассоциировались с тяжелым течением БА³¹.

Недавно были опубликованы данные М.А. Rosenkranz и соавт. (2012) о влиянии эмоций на выраженность воспаления при БА и связи БА с нейрофенотипами. Установлено, что психический стресс и волнение усиливают не только выраженность симптомов БА, но и эозинофильную инфильтрацию слизистой бронхов, следовательно, связь между нервными сигналами мозга и легкими частично моделирует воспалительный ответ и функцию легких. Однако природа сигнальных путей, которые определяют такое влияние, пока не

изучена. Результаты исследования функционального магнитно-резонансного изображения мозга в ответ на воздействие ряда факторов, способствующих обострению БА (эмоций, аллергенов), показали, что по нейрональной реактивности мозга можно идентифицировать нейрофенотипы, характерные для БА или отягощающие течение заболевания³².

Профессор А.В. Аверьянов представил убедительные доказательства эффективности новых экстрамелкодисперсных ингаляционных ГКС для лечения тяжелой БА. В частности, в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с периодом лечения 12 недель у взрослых с тяжелой персистирующей астмой ($n = 141$) было достигнуто достоверное уменьшение дозы преднизолона на 47% при лечении циклесонидом 320 мкг 2 раза в сутки и на 62,5% при лечении циклесонидом 640 мкг 2 раза в сутки (рис. 3). У 29,8% пациентов в группе лечения циклесонидом в дозе 640 мкг в сутки и у 31,1% в группе циклесонида 1280 мкг в сутки удалось полностью отменить преднизолон³³. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность и профиль безопасности циклесонида и будесонида у подростков с тяжелой БА, показало одинаковую эффективность циклесонида 320 мкг в день и будесонида 800 мкг в день у подростков с тяжелой астмой; циклесонид хорошо переносился и, в отличие от будесонида, не влиял на уровень кортизола в моче³⁴. Международное

многоцентровое рандомизированное открытое исследование эффективности циклесонида и флутиказона пропионата у 528 больных с персистирующей БА (от умеренной до тяжелой), распределенных в группы лечения циклесонидом 320 мкг 2 раза в день и флутиказона пропионатом 375 мкг 2 раза в день в течение 24 недель, показало, что динамика ОФВ₁ на протяжении 6 месяцев (выраженого как % от должного значения) и процент дней с контролем БА на фоне лечения обоими препаратами не различалась³⁵. В ходе двойного слепого исследования эффективности и безопасности циклесонида у больных с тяжелой БА с периодом лечения 12 недель и отдаленным наблюдением в течение 1 года циклесонид в дозе 320 мкг 2 раза в день поддерживал функцию легких и сдерживал симптомы при тяжелой БА через 12 недель лечения и поддерживал функцию легких в течение 40 недель фазы продления; увеличение дозы циклесонида до 640 мкг 2 раза в день не дало дополнительных положительных эффектов. Длительное использование циклесонида не было связано с увеличением локальных побочных эффектов или негативными последствиями, выразившимися в повышении уровня кортизола³⁶. Возможно, что в ближайшее время наши взгляды на тяжелую астму будут пересмотрены. Недавно S.E. Wenzel и соавт. (2012) опубликовали результаты исследования биопсийного материала, полученного при торакоскопии, у пациентов с тяжелой астмой, у которых было исключено влияние известных модифицирующих факторов. Почти

³¹ Heaney L.G., Brightling C.E., Menzies-Gow A. et al. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry // Thorax. 2010. Vol. 65. № 9. P. 787–794.

³² Rosenkranz M.A., Busse W.W., Sheridan J.F. et al. Are there neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 8. P. e40921.

³³ Bateman E., Karpel J., Casale T. et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma // Chest. 2006. Vol. 129. № 5. P. 1176–1187.

³⁴ Vermeulen J.H., Gyurkovits K., Rauer H., Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 10. P. 2182–2191.

³⁵ Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma // Pulm. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 21. № 2. P. 264–275.

³⁶ O'Connor B.J., Kilfeather S., Cheung D. et al. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up // Expert. Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11. № 17. P. 2791–2803.



Симпозиум компании «Такеда»

в половине случаев, наряду с признаками БА, были обнаружены множественные гранулемы в интерстиции. Назначение цитостатиков у таких больных позволило улучшить течение БА, уменьшить дозы системных стероидов. Эти данные позволили авторам предположить,

что группа тяжелой БА включает не известную ранее гранулематозную патологию, которую они назвали астматический гранулематоз³⁷. В заключение профессор А.В. Аверьянов подчеркнул, что тяжелая астма – редкое состояние, диагноз которого правомочен только после

тщательного анализа сопутствующих факторов и приверженности терапии. Новые ингаляционные ГКС (циклесонид) могут помочь контролировать заболевание, уменьшить потребность в системных стероидах при снижении риска побочных эффектов.

Бронхиальная астма и инфекции у детей: есть ли связь?

Доклад заведующей кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Натальи Анатольевны ГЕППЕ (Москва) был посвящен роли инфекции в возникновении БА и влиянию инфекции на течение БА у детей. Инфекции могут быть пусковым механизмом развития БА в раннем возрасте и триггерным механизмом обострений БА у детей. Длительное многоцентровое исследование аллергии в Германии (MAS) у 1314 новорожденных (из них у 499 были факторы риска атопии) показало, что ≥ 4 инфекций нижних дыхательных путей в первые 3 года жизни имеют сильную положительную связь с диагнозом бронхиальной астмы и развитием бронхообструкции к 7 годам³⁸. По сравнению с детьми с наследственностью, неотягощенной по атопии, дети с предрасположенностью к БА, предположительно, имеют большую вероятность развития симптомов со стороны нижних дыхательных путей при инфицировании. Инфекции нижних дыхательных путей у таких детей могут иметь большее прогностическое значение, чем факторы риска БА. Частота инфекций нижних дыхательных путей значительно выше в группе детей с по-

ложительной семейной историей атопии.

Вирусы, которые наиболее часто вызывают инфекции у детей первого года, инфицируя эпителий бронхов, увеличивают образование интерлейкинов. В свою очередь повышенный уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 приводит к изменению регуляции В- и Т-лимфоцитов, способствует накоплению нейтрофилов и эозинофилов, увеличивает образование IgE через воздействие на CD8 и увеличивает способность к высвобождению гистамина путем влияния на макрофаги и базофилы. По данным R.T. Stein и соавт. (1999), инфекции нижних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, повышают риск бронхообструкции и поздней аллергии³⁹. Начало или персистенция обструктивного синдрома на 2-м году жизни может быть началом БА.

Из бактериальных агентов наиболее часто острые заболевания дыхательных путей у детей вызывает *Streptococcus pneumoniae* (с частотой 22,8%)⁴⁰. *Streptococcus pneumoniae* выделяется бактериологически в 28,5% случаев острого обструктивного бронхита⁴¹ и в 30,6% (7–76%) внебольничных пневмоний⁴². Другие частые возбудители внебольничных пневмоний



Профессор
Н.А. Генне

у детей – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Распространенность специфических антител к *Chlamydia pneumoniae*, по разным данным, у больных БА достоверно выше, чем у не болеющих астмой. Персистенция *Chlamydia pneumoniae* и реактивация этой инфекции способствуют усилению воспалительного ответа у больных БА. *Mycoplasma pneumoniae* способствует формированию гиперреактивности бронхов, вызывает супрессию синтеза гамма-интерферона с развитием склонности к хронизации и персистенции микроорганизма в эпителии. Дети, серопозитивные по *Mycoplasma pneumoniae*, статистически значимо преобладали в группе с неатопической (68%) и атопической БА (55,6%) по сравнению с группой контроля (30,8%)⁴¹. Частота инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, одинакова среди больных с атопической и неатопической БА (27%)

³⁷ Wenzel S.E., Vitari C.A., Shende M. et al. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186. № 6. P. 501–507.

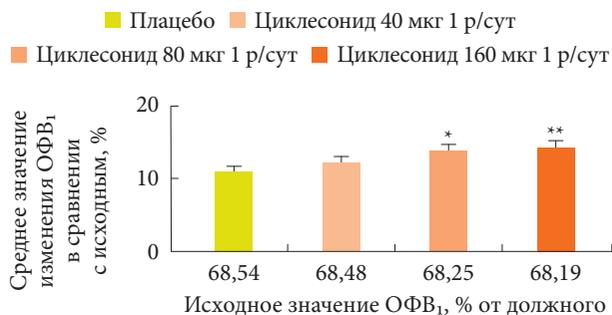
³⁸ Bergmann R.L., Bergmann K.E., Lau-Schadendorf S. et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90) // Pediatr. Allergy Immunol. 1994. Vol. 5. № 6. Suppl. P. 19–25.

³⁹ Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years // Lancet. 1999. Vol. 354. № 9178. P. 541–545.

⁴⁰ Klig J.E. Current challenges in lower respiratory infections in children // Curr. Opin. Pediatr. 2004. Vol. 16. № 1. P. 107–112.

⁴¹ Koukhtinova N.V., Lentze M.J., Schmitt-Grohe S. The role of infections in asthma exacerbation in children in Bonn // ERS Congress, 2004. Abstract 1776.

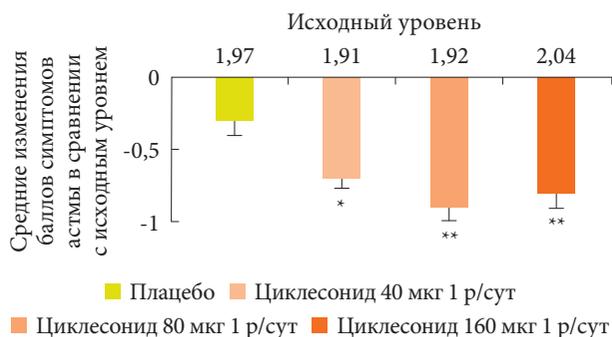
⁴² Синопальников А.И. Атипичная пневмония: диагностика и лечение // Российские медицинские вести. 2000. № 1. С. 12–17.



* $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.

** $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.

Рис. 4. Влияние терапии циклесонидом на ОФВ₁ у детей с персистирующей БА



* $p < 0,01$ в сравнении с плацебо.

** $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.

Рис. 5. Улучшение контроля БА у детей с персистирующей БА на фоне терапии циклесонидом

и не отличается у детей с респираторными инфекциями с астмой от таковой у детей с респираторными инфекциями без астмы. Важно, что частота других инфекционных заболеваний в первые три года жизни имеет обратную связь с диагнозом БА к 7 годам жизни. Вирусные

инфекции, кроме респираторных инфекций нижних дыхательных путей, показали значительную обратную связь с БА к 7 годам. Также не выявлено связи между количеством курсов антибиотиков и БА к 7 годам.

Пути терапевтических воздействий при БА у детей включают базисную терапию, адекватное назначение ГКС, симптоматическую терапию, антимикробную терапию и профилактику респираторных инфекций. Среди ингаляционных ГКС, рекомендуемых при лечении БА у детей, профессор Н.А. Геппе выделила циклесонид (Альвеско®) – пролекарство, которое быстро активируется непосредственно в легких, эффективно и безопасно у детей с БА. Плацебоконтролируемое исследование у 1018 детей 4–11 лет с персистирующей БА, которые были распределены в группы лечения циклесонидом 40 мкг 1 раз в сутки, циклесонидом 80 мкг 1 раз в сутки и плацебо в течение 12 недель, показало, что циклесонид достоверно увеличивает ОФВ₁ (рис. 4) и улучшает контроль симптомов БА, оцененных в баллах, где «0 баллов» – отсутствие симптомов, «4 балла» – симптомы астмы нарушают ночной сон и препятствуют нормальной дневной активности (рис. 5)⁴³.

Аналогичные данные были получены в ходе исследования RAINBOW – рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое в па-

раллельных группах у 1073 детей с персистирующей БА в возрасте 6–11 лет. Дети в течение 12 недель получали терапию циклесонидом 40 мкг (спейсер +/-), циклесонидом 80 мкг (спейсер +/-), циклесонидом 160 мкг (спейсер +/-) или плацебо (спейсер +/-). Было установлено, что циклесонид во всех исследуемых дозах значительно эффективнее плацебо для улучшения ОФВ₁ и уменьшения симптомов БА, оцениваемых в баллах ($p < 0,01$). Циклесонид в дозах 80 мкг и 160 мкг эффективно снижал объем (частоту) применения препаратов скорой помощи в сравнении с плацебо ($p < 0,025$). Циклесонид хорошо переносится и не оказывает значимого влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у детей. Использование спейсера не оказывает значимого влияния на эффективность и безопасность применения циклесонида⁴⁴.

В связи с необходимостью лечения и профилактики инфекций дыхательных путей у детей с БА профессор Н.А. Геппе обратила внимание участников симпозиума на возможности использования бактериальных иммуномодуляторов в комплексной терапии детей, предрасположенных к частым респираторным заболеваниям. Применение таких препаратов позволяет уменьшить количество индуцированных ОРВИ приступов обструкции у детей в возрасте от 1 до 6 лет на 37,9% и респираторных инфекций у детей с приступами обструкции в анамнезе на 31,3%⁴⁵.

зять потребность в системных ГКС у многих больных. Одним из наиболее эффективных препаратов при тяжелой БА, астме с воспалением мелких дыхательных путей и других трудных для лечения фенотипах БА является циклесонид (Альвеско®).

Заключение

Материалы, представленные в ходе симпозиума, убеждают: несмотря на существование «трудных» для лечения вариантов бронхиальной астмы, адекватное противовоспа-

лительное лечение с применением новых экстрамелкодисперсных ингаляционных ГКС, действующих на уровне мелких бронхов, способно улучшить контроль БА и сни-

⁴³ Gelfand E.W., Georgitis J.W., Noonan M., Ruff M.E. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma // J. Pediatr. 2006. Vol. 148. № 3. P. 377–383.

⁴⁴ Pedersen S., Potter P., Dachev S. et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 11. P. 1618–1628.

⁴⁵ Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 4. P. 763–769.

Альвеско® экстрамелкодисперсный ИГКС для лучшего контроля астмы^{1,2}

- Пролечарство – активация в легких^{2,5}
- Высокая степень депозиции в мелких дыхательных путях^{2,4,5}
- Оптимальный профиль безопасности⁴
- Удобный режим дозирования (1 раз в сутки у большинства пациентов)^{3,4,6}



- **Альвеско® 160**
▶ 1 доза – 160 мкг циклесонида
- **Альвеско® 80**
▶ 1 доза – 80 мкг циклесонида

Сокращенная информация по назначению

Рег. удостоверение №: ЛП-000823 07.10.2011

Торговое наименование: Альвеско®. **Международное непатентованное название (МНН):** циклесонид. **Лекарственная форма:** аэрозоль для ингаляций дозированных, 40 мкг/распыление, 80 мкг/распыление, 160 мкг/распыление. **Показания к применению:** бронхиальная астма. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, возраст до 6 лет. С осторожностью: у пациентов с легочным туберкулезом в активной или хронической форме; у пациентов с бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями дыхательных путей. **Способ применения и дозы:** Альвеско® применяют только для пероральной ингаляции в течение длительного периода времени ежедневно. Дозируют индивидуально. **Побочное действие:** нечасто (>1:1000 <1:100): тошнота, рвота*, неприятный вкус, ощущение раздражения и першения в горле, сухость слизистой оболочки полости рта и глотки, грибковые инфекции полости рта*, головная боль*, дисфония, кашель после ингаляции*, парадоксальный бронхоспазм*, экзема, кожная сыпь (* идентичный или более низкий процент по сравнению с плацебо). **Особые указания:** Альвеско® не показан для лечения астматического статуса или других острых эпизодов астмы. Врач должен постоянно наблюдать за ростом детей, принимающих глюкокортикостероиды длительное время. При парадоксальном бронхоспазме, появившемся непосредственно после ингаляции, терапия с Альвеско® должна продолжаться, если ожидаемый эффект выше, чем возможный риск. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: февраль 2013

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ».
Адрес: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.
Т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625
www.takeda.com.ru



1. Bjermer L. Targeting small airways, a step further in asthma management. Clin Respir J 2011;5:131-135.
2. Derendorf H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Inhaled Ciclesonide. Journal of Clinical Pharmacology 2007;47:782-789.
3. Nave R. et al. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. Journal of Asthma and Allergy 2008;1:11-18.
4. Rossi G.A. et al. Safety of inhaled corticosteroids: Room for improvement. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2007;20:23-35.
5. Mutch E. et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. Biochem Pharmacol 2007;73:1657-1664.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Альвеско.

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!

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»!

Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой

КСОЛАР / XOLAIR®
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг.

1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК).

Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острогострого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период грудного вскармливания. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии препаратом Ксолар в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: гипертермия (у детей), головная боль (часто – у взрослых и подростков). Часто: боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей). Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: паразитарные инфекции, отек гортани, появление антител к препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и отек суставов.

Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон – затыком в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ. ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007