

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **15** **ТОМ 15**  
**2019**



*Ambrosia  
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ  
И ИММУНОЛОГИЯ №1

Эффективность  
барьерных методов  
терапии  
при аллергическом  
рините

8

Место ингаляционных  
глюкокортикостероидов  
в схеме лечения  
хронической  
обструктивной болезни  
легких

24

Преимущества обратных  
агонистов гистамина  
у пациентов с сезонным  
аллергическим  
риноконъюнктивитом

34



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



# Никсар®

## Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы<sup>1</sup>



RU-NIX-01-2018 v2  
Одобрено 05.2018

## Никсар улучшает качество жизни<sup>2-4</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.**  
**МНН: Биластин.** Лекарственная форма: таблетки, 20 мг.

**Показания к применению:** Аллергический (сезонный и круглогодичный) риноконъюнктивит: устранение или облегчение симптомов (чихание, ощущение заложенности носа, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения и зуда в глазах, покраснение глаз, слезотечение). Крапивница: устранение или уменьшение кожного зуда, сыпи.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания.

Применение препарат Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

**Способ применения и дозы:** взрослые и дети старше 12 лет по 1 таблетке один раз в сутки внутрь, за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока). Максимальная суточная доза составляет 20 мг, так как увеличение дозы не приводит к усилению терапевтического эффекта. При аллергическом риноконъюнктивите препарат применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. У пациентов с нарушением функции печени и почек, у пациентов пожилого возраста – коррекции дозы не требуется. Опыт применения препарата Никсар® у лиц старше 65 лет незначителен.

**У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов Р-гликопротеина.**

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016 (№ ЛП 003735/140716).  
Информация для специалистов здравоохранения

реклама

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016

<sup>2</sup> Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

<sup>3</sup> Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM et al.

Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy 2009;64:158-165.

<sup>4</sup> Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528



Эффективная фармакотерапия. 2019.  
Том 15. № 15.  
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления**  
**«Аллергология и иммунология»**  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта**  
**«Аллергология и иммунология»**  
В. ВОЙЛАКОВ  
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.  
Volume 15. Issue 15.  
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor**  
**for 'Allergology and Immunology'**  
N.M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager**  
**'Allergology and Immunology'**  
V. VOYLAKOV  
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),  
*д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)*  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*),  
*MD, PhD (Moscow)*  
Fait T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМИРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,  
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,  
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,  
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, И.А. БОРИСОВ,  
Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.В. КАЛИНИН,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМИРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,  
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,  
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,  
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,  
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, I.A. BORISOV,  
Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA, A.V. KALININ,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фото съемка** И. ЛУКЬЯНЕНКО

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** I. LUKYANENKO

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раз в год. Свидетельство о регистрации  
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клиническая эффективность

О.В. СЕБЕКИНА, Н.М. НЕНАШЕВА, А.Ю. НАСУНОВА  
Барьерные методы защиты слизистой оболочки носа  
у пациентов с аллергическим ринитом 8

Н.М. НЕНАШЕВА  
Как повысить приверженность лечению  
и улучшить контроль при бронхиальной астме,  
или Невозможное возможно 18

## Клиническая практика

Г.Г. ПРОЗОРОВА, С.И. ОВЧАРЕНКО,  
Л.В. ТРИБУНЦЕВА, О.В. ФАТЕЕВА  
Опыт ведения пациента с хронической обструктивной  
болезнью легких с частыми обострениями 24

## Лекции для врачей

Е.П. ТЕРЕХОВА, Н.М. НЕНАШЕВА,  
Г.Л. ОСИПОВА, Д.В. ТЕРЕХОВ  
Поллиноз: выбор антигистаминного препарата 34

## Медицинский форум

Перекрестная аллергия: много проблем –  
быстрое решение 46

Хронические воспалительные заболевания  
верхних дыхательных путей:  
взаимодействие оториноларинголога и аллерголога 54

АСИТ: там, где встречаются наука и практика 64

# Contents

## Clinical Efficacy

O.V. SEBEKINA, N.M. NENASHEVA, A. Yu. NASUNOVA  
Barrier Methods of Protection of the Nasal Mucosa  
in Patients with Allergic Rhinitis

N.M. NENASHEVA  
How to Increase Commitment to Treatment  
and to Improve Control at Asthma,  
or Impossible is Nothing

## Clinical Practice

G.G. PROZOROVA, S.I. OVCHARENKO,  
L.V. TRIBUNTSEVA, O.V. FATEYEVA  
Experience of Managing a Patient with Chronic Obstructive  
Pulmonary Disease with Frequent Exacerbations

## Clinical Lectures

Ye.P. TEREKHOVA, N.M. NENASHEVA,  
G.L. OSIPOVA, D.V. TEREKHOV  
Pollinosis: the Choice of Antihistamine Drug

## Medical Forum

Cross-Allergy: Many Problems –  
Quick Solution

Chronic Inflammatory Diseases of the Upper  
Respiratory Tract: Interaction of Otorhinolaryngologist  
and Allergologist

ASIT: the Place Where Science and Practice Meet

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ПРОЙДЕТ 22–24 МАЯ В МОСКВЕ



В столице в мае вновь пройдет ежегодный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. 15-й Международный конгресс – это возможность объединить усилия врачей, экспертов и ученых из разных стран и обменяться актуальной медицинской информацией в области аллергологии и иммунологии.

**С 22 по 24 мая в отеле «Рэдиссон Славянская» пройдет 15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии.** Ведущие зарубежные и российские эксперты будут обсуждать актуальные вопросы аллергологии, иммунологии, оториноларингологии, дерматологии, вакцинопрофилактики и многое другое. Участники конгресса узнают о самых современных научных достижениях, новых тенденциях, технологиях и препаратах, применяемых в повседневной практике для улучшения диагностики, лечения и профилактики не только иммунологических или аллергологических заболеваний, но и любых иммунозависимых болезней.

---

**Даты проведения конгресса:** 22–24 мая 2019 г.

**Место:** Москва, площадь Европы, д. 2, отель «Рэдиссон Славянская»

**Концепция мероприятия:** международная встреча специалистов современной аллергологии и иммунологии

**Участие в конгрессе бесплатное,** но необходима предварительная регистрация. Также участники могут приобрести **материалы конгресса с презентациями** за 3000 рублей

---

**Участников конгресса ожидают:**



семинары



симпозиумы



круглые столы



Узнать подробности о 15-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и зарегистрироваться можно на сайте [raaci.ru](http://raaci.ru)

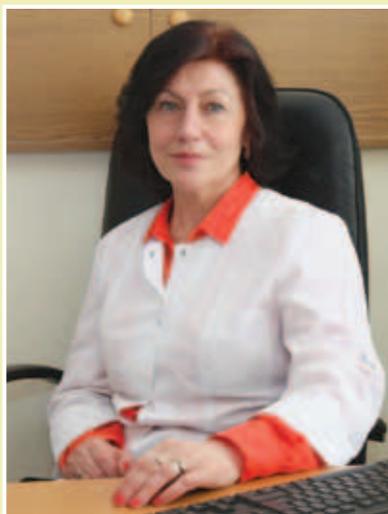
Отсканируйте **QR-код**, чтобы перейти на портал



реклама

# Слово научного редактора

## Уважаемые коллеги!



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

Этот номер журнала, посвященный актуальным вопросам аллергологии и иммунологии, по традиции подготовлен сотрудниками кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Распространенность аллергических заболеваний неуклонно растет, особенно в экономически развитых странах. Аллергические заболевания, которые в настоящее время относятся к частым хроническим болезням в Европе, нарушают, по самым скромным оценкам, ежедневную жизнь свыше 150 млн человек. Как показывают результаты европейских исследований, до 30% популяции имеет аллергический риноконъюнктивит, до 20% – астму и 15% – кожные аллергические заболевания. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, распространенность атопического дерматита среди детей и подростков составляет 6,2–15,5% в различных регионах, аллергического ринита – 12–24%, бронхиальной астмы среди детей – 5,6–12,1%, среди взрослых – 5,6–7,3%. Характер аллергических болезней, зарегистрированных по крайней мере у четверти населения, меняется в сторону утяжеления течения и мультиморбидности. Уже сегодня экономическое бремя аллергии ощутимо, а в ближайшем будущем может значительно увеличиться. В такой ситуации раскрытие механизмов, вовлекаемых в процесс роста распространенности аллергических заболеваний, позволит разработать новые стратегии диагностики, терапии и профилактики. Крайне важна ранняя диагностика аллергического заболевания, например аллергического ринита, с целью проведения своевременного лечения. Речь идет не только об адекватной фармакотерапии, но и аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

В номере представлены статьи, посвященные сезонному аллергическому риниту, его диагностике и лечению, роли современных антигистаминных препаратов в контроле симптомов сезонной аллергии. Как известно, аллергические заболевания – результат нарушенного иммунного ответа, с одной стороны, и нарушенного эпителиального барьера, с другой. Проанализированы роль эпителиального барьера, в частности назальной слизистой оболочки, и возможности защиты слизистой оболочки полости носа от аллергенов с помощью микродисперсного порошка целлюлозы.

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных среди разных возрастных групп хронических заболеваний. Современный подход к лечению астмы заключается в достижении и поддержании контроля симптомов и профилактике обострений. Между тем доля пациентов с контролируемым заболеванием в реальной практике не превышает 50%. Причины недостижения контроля, недостаточной приверженности лечению, а также возможности преодоления этих причин обсуждаются в статье, посвященной бронхиальной астме. Представленный клинический случай успешного применения экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего бета-2-агониста у пациента с хронической обструктивной болезнью легких может быть полезен врачам в практической деятельности.

В феврале 2019 г. в Москве состоялась традиционная ежегодная конференция Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы». На страницах журнала публикуются наиболее интересные материалы, подготовленные по результатам симпозиумов, прошедших в рамках данной конференции. АСИТ – единственный метод, способный изменить течение аллергического заболевания, профилактировать развитие бронхиальной астмы и расширение спектра сенсibilизации. Возможности АСИТ освещены в материалах симпозиума, в котором принимали участие ведущие эксперты РААКИ. Не менее важный симпозиум, также прошедший в рамках конференции РААКИ в феврале 2019 г., посвящен междисциплинарной проблеме ведения пациентов с патологией верхних дыхательных путей: аллергическим ринитом, хроническим риносинуситом и назальным полипозом. В ходе данного симпозиума прозвучали доклады не только аллергологов-иммунологов, но и оториноларингологов.

Основная цель публикаций, представленных на страницах этого выпуска, – привлечь внимание врачебного сообщества к проблемам ранней диагностики и терапии аллергических заболеваний. Своевременная диагностика и адекватный алгоритм лечения позволят избежать прогрессирования заболеваний, развития осложнений и сохранить высокое качество жизни пациентов.

22–23  
ноября  
2019



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС  
АССОЦИАЦИИ  
ДЕТСКИХ  
АЛЛЕРГОЛОГОВ  
И ИММУНОЛОГОВ  
РОССИИ

МОСКВА



г. Москва, пл. Европы, 2,  
отель  
«Рэдиссон Славянская»

реклама

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:  
**MICE** Partner  
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS



# Барьерные методы защиты слизистой оболочки носа у пациентов с аллергическим ринитом

О.В. Себекина, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.М. Ненашева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.Ю. Насунова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Оксана Владимировна Себекина, sebekina74@bk.ru

Для цитирования: Себекина О.В., Ненашева Н.М. Барьерные методы защиты слизистой оболочки носа у пациентов с аллергическим ринитом // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 15. С. 8–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-15-8-16

*Слизистая оболочка полости носа защищает организм от негативного воздействия повреждающих факторов окружающей среды, в том числе аллергенов. В статье проанализирована эффективность барьерных методов терапии при аллергическом рините (АР). Рассмотрены особенности действия микродисперсного порошка целлюлозы (Назаваль) – назального спрея для местного применения. На основании данных ряда зарубежных и российских исследований показано, что Назаваль уменьшает клинические симптомы сезонного и круглогодичного АР, эффективен и безопасен в профилактике АР, а в составе комплексной лекарственной терапии способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания и улучшению качества жизни больных.*

**Ключевые слова:** слизистая оболочка полости носа, аллергический ринит, фармакотерапия, микродисперсный порошок целлюлозы

## Введение

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

способных проникать в организм через эпителий, вызывая развитие инфекционных и неинфекционных процессов, включая аллергические заболевания. Здоровые слизистые оболочки надежно защищают организм от агрессивного влияния. Поверхность поврежденной слизистой оболочки, как правило, заселяется микроорганизмами, что приводит к снижению защитных функций организма [1–5].

Барьерная функция слизистых оболочек реализуется и поддерживается за счет действия комплексов неспецифических факторов (перистальтические движения, движение ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов и др.), а также вовлечения

специфических и неспецифических иммунных реакций, в частности местного, или мукозального, иммунитета. Понятие местного (мукозального, лат. *mucosa* – слизистая оболочка) иммунитета было сформулировано в 1930-х гг. А.М. Безредкой, который указал на важнейшую роль системы иммунитета, связанной со слизистыми оболочками. Защитную функцию выполняют неспецифические и специфические иммунные механизмы. Иммунная система слизистой оболочки полости носа, равно как и системный иммунитет, обеспечивает защиту с помощью факторов врожденного (неспецифического) и приобретенного (адаптивного) иммунитета [6].

К наиболее частым причинам образования дефектов защитной системы слизистой оболочки полости носа относят инфекционные (например, респираторные инфекции) и неинфекционные поражения. Из неинфекционных заболеваний часто встречается аллергический ринит (АР), который во всем мире признан одним из самых распространенных аллергических заболеваний среди взрослого и детского населения. По данным ARIA-2016, распространенность АР в мире составляет в педиатрической популяции 2–25%, во взрослой – до 40%, распространенность подтвержденного АР у взрослых в Европе – от 17 до 28,5% [7]. В России



в течение 20 лет заболеваемость АР возросла в 4–6 раз. Показатель заболеваемости варьируется в зависимости от региона – от 12,7 до 24% всего населения [8].

По данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения, в 2016 г. зарегистрирован 304 691 пациент с АР (207,9 чел. на 100 тыс. населения) [9]. Аллергический ринит является фактором риска развития бронхиальной астмы (БА) (насчитывается 200 млн пациентов с АР и БА), способствует развитию других заболеваний ЛОР-органов (синусита, отита, евстахиита, инфекций верхних дыхательных путей) [6].

Аллергический ринит – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа [10]. АР существенно влияет на качество жизни, работоспособность и способность к обучению и является одной из самых частых причин обращения к врачу. Больные АР и другими аллергическими заболеваниями в первую очередь обращаются за медицинской помощью к врачам первичного звена здравоохранения – участковым терапевтам, семейным врачам, педиатрам. В согласительном документе ЛИРА-2018 в отношении диагностики и лечения АР предусмотрено следующее. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям/протоколам, установить диагноз АР на основании анамнеза, жалоб и клинической картины и назначить лечение может лечащий врач любой специальности (педиатр, терапевт, оториноларинголог, аллерголог-иммунолог и др.). Если контроль заболевания не достигнут в течение 1,5–2 недель, рекомендуется пересмотреть терапию и/или решить вопрос о направлении пациента к оториноларингологу и/или аллергологу для

подтверждения либо исключения диагноза АР [11].

Таким образом, доступность, качество и эффективность оказания медицинской помощи данной категории пациентов напрямую зависят от знаний и умений врачей первичного звена.

### Этиология, классификация аллергического ринита

Ингаляционные аллергены, как сезонные (пыльца растений, споры плесневых грибов), так и круглогодичные или внутридомашние (клещи домашней пыли, аллергены домашних животных), служат основными триггерами, запускающими аллергическую реакцию, лежащую в основе развития АР. В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный аллергический ринит (САР) и круглогодичный аллергический ринит (КАР) (классифицируются по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания). САР возникает в период цветения растений, вызывающих аллергию (обычно весной, летом или осенью), и развивается у сенсibilизированных лиц при концентрации пыльцы в воздухе 10–20 зерен на 1 см<sup>3</sup> воздуха.

Классификация международных согласительных документов по АР (EAACI/WAO, ARIA 2008, 2010), которой в настоящее время отдается предпочтение, предлагает разделять АР:

- ✓ по характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году), персистирующий АР (симптомы беспокоят более четырех дней в неделю и более четырех недель в году);
- ✓ тяжести течения: легкая степень тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средняя степень (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качество жизни существенно ухудшается); тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что паци-

ент в отсутствие лечения не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью);

- ✓ стадии течения АР (стадия обострения и стадия ремиссии) [10].

### Диагностика

Обследование пациентов с АР включает:

- аллергологический анамнез;
- физикальное обследование;
- специфическую аллергологическую диагностику (постановка кожных проб с аллергенами, определение специфических IgE-антител, проведение назального провокационного теста со специфическими аллергенами);
- лабораторные исследования (цитологическое исследование секрета из полости носа (мазок) на наличие эозинофилов);
- обязательные инструментальные исследования (передняя риноскопия);
- дополнительные инструментальные исследования (рентгенологическое исследование полости носа и придаточных пазух носа, компьютерная томография полости носа и придаточных пазух носа, риноманометрия, эндоскопическое исследование полости носа, аппликационная проба с 0,1%-ным раствором адреналина гидрохлорида).

На диагностическом этапе необходимо оценивать сопутствующие заболевания.

### Лечение

В соответствии с рекомендациями международных согласительных документов, лечение АР должно быть эффективным, безопасным и доступным для пациентов. Для достижения контроля над симптомами АР предусмотрена терапия, состоящая из последовательных ступеней. Каждая ступень предусматривает варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Со времени последнего пересмотра ARIA в 2010 г. появились новые препараты и методы лечения АР, поэтому в 2016 г. комитет экспертов выпустил пересмотренный доку-



мент, в котором обозначены новые вопросы, требующие ответа, с рекомендациями или пересмотрены существующие рекомендации [12]. Для восстановления слизистой оболочки полости носа при АР необходимо использовать как специфические, так и неспецифические методы защиты и контроля состояния слизистых оболочек и симптомов болезни. К специфическим методам терапии АР относят элиминацию (устранение причинно-значимого аллергена) и аллерген-специфическую иммунотерапию. Неспецифические методы лечения АР включают в себя фармакотерапию, барьерные методы лечения и профилактики; другие альтернативные способы контроля состояния слизистых оболочек и симптомов болезни. Фармакотерапия, или симптоматическая терапия, направлена на устранение симптомов АР и предполагает использование препаратов с различным механизмом действия, влияющих на разные звенья аллергического воспаления, развивающегося при манифестации или обострении заболевания. При АР применяются пероральные и топические антигистаминные препараты (АГП), топические и системные глюкокортикостероиды (ГКС), стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные кромоны),

интраназальные и пероральные деконгестанты, интраназальные антихолинергические средства, антилейкотриеновые препараты. Каждый препарат имеет свои показания и противопоказания, перечисленные в инструкции к применению.

Последние годы в силу высокой безопасности и достаточной клинической эффективности широкое распространение получили барьерные методы лечения АР. Эти методы характеризуются способностью предупреждать или снижать проницаемость слизистых оболочек для аллергенов, препятствовать трансбарьерной сенсибилизации и развитию (обострению) аллергической реакции на действие аллергена. В соответствии с принципом действия барьерные методы подразделяют:

- ✓ на механические: фильтры, ирригационная терапия (промывание носа) – персональная гигиена носа, позволяющая очистить полость носа и пазухи. Ирригационная терапия практиковалась на протяжении веков в Индии, Китае и других странах;
- ✓ химические: средства для смазывания полости носа в целях защиты от проникновения вирусов, бактерий и прочих возбудителей инфекции;
- ✓ методы сочетанного действия.

Из недостатков механических барьерных методов следует выделить осторожное применение у детей и лиц с риском носового кровотечения, искривлением носовой перегородки, полипами, БА. При ношении фильтра желательно меньше разговаривать и стараться дышать носом. Особое внимание барьерным методам необходимо уделять в тех случаях, когда у пациентов имеются серьезные ограничения для приема лекарственных средств: беременность, лактация, детский возраст, спорт высших достижений, лекарственная аллергия и непереносимость. К преимуществам барьерных методов относятся:

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

Накоплен большой опыт применения барьерных методов при АР и получены убедительные данные о безопасности и клинической эффективности препарата Назаваль. Еще в 1994 г. в Англии для этой цели был предложен инертный порошок целлюлозы – препарат Nasaleze, или Назаваль, который в настоящее время успешно применяется в 50 странах. Назаваль – медицинское средство высокого класса безопасности, механизм действия которого заключается в защите слизистой оболочки полости носа от попадания в организм при дыхании разнообразных аэроаллергенов (пыльца растений, домашняя пыль, клещи домашней пыли, аллергены пуха, шерсть животных и птиц и др.), химических веществ, инфекционных агентов (бактерии, грибы, вирусы) и поллютантов (промышленные выбросы, выхлопы транспорта) (рис. 1).

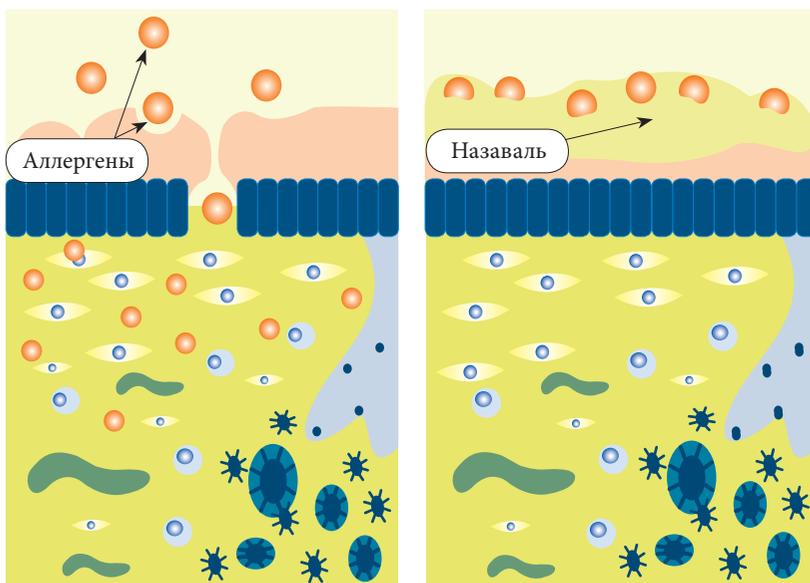


Рис. 1. Барьерный эффект Назавалья



### Назаваль: характеристика и механизм действия

При использовании микродисперсный порошок целлюлозы (Назаваль) из спрея-дозатора попадает на слизистую оболочку носовых ходов, связывается со слизью и образует прозрачный гелеобразный слой, который выстилает носовую полость и служит естественным барьером на пути проникновения аэроаллергенов и поллютантов в организм, тем самым препятствуя развитию аллергической реакции (рис. 2). Впоследствии гель выводится благодаря работе мукоцилиарного аппарата. Целлюлозная добавка, в том числе порошок целлюлозы, безопасна для здоровья, разрешена в странах Евросоюза (E460) и широко применяется в пищевой, кондитерской и медицинской промышленности в качестве носителя, стабилизатора, регулятора влаги, наполнителя или разделителя, причем для большинства продуктов питания без ограничения количества. Порошок целлюлозы обладает умеренным бактерицидным действием, однако к лекарственным препаратам не относится. Назаваль не является лекарством. Он представляет собой защитное медицинское средство высшего класса безопасности для длительного использования [13]. Важное свойство Назавали: средний размер микрочастиц целлюлозы 118 мкм (от 5 до 500 мкм) позволяет им проникать только в носоглотку, не достигая трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол. Гелеобразная защитная пленка, образуемая Назавалем на слизистой оболочке полости носа, играет важную роль в элиминации аллергенов [14]. Так, в исследовании *in vitro* механизма действия геля, образуемого порошком микродисперсной инертной целлюлозы, диффузия аллергена клеща домашней пыли (Der p1) через гелеобразную пленку значительно снижалась во все временные точки (15, 30, 45, 60, 180 и 360 минут). Через 15 минут только 0,76% базального количества аллергена диффундировало через пленку, через 360 минут – 14%, тогда как в группе контроля (агарный гель) диффузия аллерги-

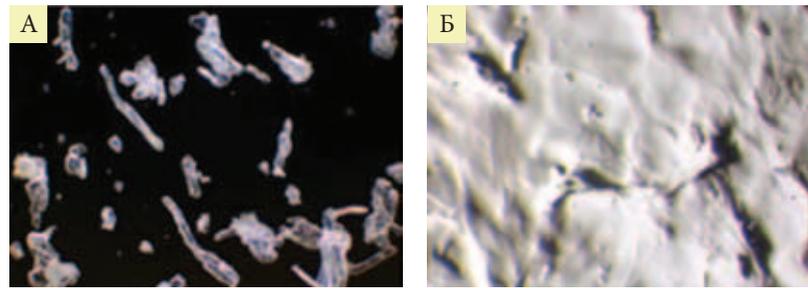


Рис. 2. Микродисперсный порошок целлюлозы (Назаваль) из спрея-дозатора попадает на слизистую носа, связывается со слизью и образует прочную гелеобразную пленку, выстилающую носовую полость (А – порошок в сухом виде перед применением, Б – порошок после нанесения на влажную поверхность, 100-кратное увеличение)

на составила 100% [15]. Важным фактором, влияющим на депонирование гидроксипропилметилцеллюлозы (ГМ), являются гигроскопические свойства порошка, позволяющие абсорбировать влагу из воздуха. Гигроскопичность – природная способность материала поглощать влагу из окружающей среды, что приводит к увеличению размера частицы за счет агрегации, вызванной локальным растворением и вторичной кристаллизацией. Порошки ГМ полидисперсные. То есть они содержат молекулы, способные к полимеризации и увеличению веса, что позволяет облегчать симптомы АР. При этом значение имеет не количество частиц, а их масса.

В одном из исследований ученые анализировали гигроскопичность и массу частиц интраназальной целлюлозы, применяемой для лечения САР. Показано, что после 24 месяцев хранения размер частиц увеличивается на 14%. Установлено, что частицы ГМ абсорбируют влагу из воздуха, находящегося в носовой полости, и увеличиваются в диаметре, занимая все больше пространства в дыхательных путях. Таким образом, степень поглощения частиц и степень эффективности возрастают с увеличением размера [14]. Назаваль состоит только из натуральных компонентов, не обладает системным воздействием, поэтому может использоваться в любом возрасте и у особых контингентов больных, а также у работников профессиональных сфер, требующих

высокой концентрации внимания. Назаваль не вызывает сонливости, не влияет на аппетит. Препарат отличается быстрым началом действия (облегчение симптомов наступает через десять минут и в течение трех часов после применения), а также уникальной системой дозирования, размещенной внутри флакона. Система позволяет впрыскивать точно отмеренную дозу микродисперсной целлюлозы, обеспечивая равномерное распределение порошка в полости носа. Рекомендованная дозировка – по одному впрыску в каждый носовой ход три-четыре раза в день. Гелеобразная пленка, образуемая микродисперсным порошком растительной целлюлозы, легко удаляется при высмаркивании, поэтому после каждого очищения полости носа требуется повторное применение Назавали. Гель выводится благодаря работе мукоцилиарного аппарата. При необходимости совместного применения с другими интраназальными лекарственными средствами Назаваль следует использовать не ранее чем через 30 минут после их применения [16]. Клиническая эффективность порошка микродисперсной целлюлозы продемонстрирована в зарубежных и российских исследованиях, проведенных у детей, подростков и взрослых с САР и КАР. Большая часть этих исследований – простые открытые наблюдательные, меньшая – двойные слепые плацебоконтролируемые. Тем не менее во всех этих исследованиях продемонстрирована эффективность микро-



дисперсного порошка целлюлозы в профилактике и лечении АР.

### Зарубежные клинические исследования эффективности порошка микродисперсной целлюлозы в монорежиме или комбинированном лечении АР

В одном из первых исследований, проведенных в Англии, с участием 102 взрослых больных САР показана эффективность Назавала в 77% случаев [17]. По завершении шестинедельного периода исследования более 70% его участников оценили эффективность порошка целлюлозы как хорошую или высокую. Облегчение симптомов отмечалось в течение 0,1–3 часов после применения препарата. Побочные эффекты наблюдались редко, но на первой неделе 10% пациентов отмечали, что легко вдыхают большой объем порошка и это вызывает неприятное ощущение в области задней стенки глотки. У одного пациента зафиксирован зуд в глазах, у другого – боль в горле. Однако эти симптомы могли быть обусловлены и проявлениями АР. Трудности с определением объема порошка, оставшегося во флаконе (из непрозрачного белого пластика), были

наиболее распространенным неудобством. В одном случае, когда порошок практически закончился, у пациента сразу же возникли серьезные симптомы АР.

В мае 2013 г. было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование Назавала в отношении облегчения симптомов АР [18]. У 108 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет с поллинозом, вызываемым пылью трав, на фоне четырехнедельной терапии оценивали эффективность и безопасность Назавала. Пациенты с легкими и умеренными симптомами поллиноза были случайным образом распределены в группы активного лечения и плацебо. При этом использовалось идентичное устройство для введения препарата в каждый носовой ход три раза в день. Пациентам разрешалось использовать средства экстренной терапии (пероральный АГП лоратадин и натрия кромогликат в форме глазных капель). Результаты исследования показали значительное снижение баллов тяжести в отношении чихания, ринореи, заложенности носа и симптомов со стороны глаз и нижних дыхательных путей в группе активного лечения. Клинически значимых нежелательных явлений не выявлено. Общие

баллы назальных симптомов за каждый день с 1 по 28 мая представлены на рис. 3.

Средства экстренной терапии в виде АГП потребовались одному пациенту из группы активного лечения и одному – из группы плацебо. Ни один из них не применял глазных капель. При последующем наблюдении общее впечатление о лечении свидетельствовало о значительном преимуществе активного лечения (таблица).

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты получали Назаваль, плацебо, а также другие препараты для лечения АР [19]. Критерием эффективности Назавала служило применение препаратов, необходимых для контроля симптомов. В исследование были включены 97 взрослых пациентов с симптомами АР в сезон пыления злаковых трав. Значимых различий в отношении симптомов АР в сравниваемых группах не выявлено. Однако была установлена существенная разница в объеме фармакотерапии, применяемой пациентами этих групп (рис. 4) [19].

Наиболее часто используемыми средствами были АГП. В группе активного лечения только АГП принимали 29% пациентов, в группе плацебо – 33%. Значимых различий между группами не установлено. Вместе с тем при анализе применения АГП в целом (количества больных, использовавших АГП независимо от того, применяли они в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами) в группах активного лечения и плацебо насчитывалось 34 и 48% пациентов соответственно ( $p < 0,05$ ). Следующими по частоте использования были интраназальные ГКС (ИнГКС). С учетом всех дней с умеренным (и выше) уровнем содержания пыльцы травы в воздухе назальные спреи использовали 10% пациентов активной группы и 14% – группы плацебо ( $p < 0,05$ ). Только инертный порошок целлюлозы в отсутствие других фармакологических препаратов применяли 57% паци-

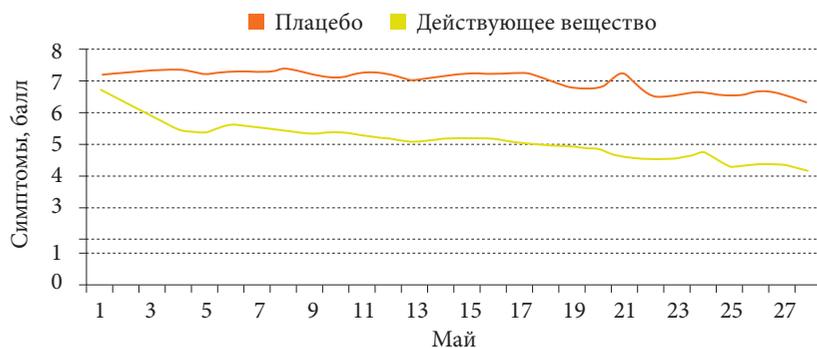


Рис. 3. Сумма назальных симптомов по дням в группах,  $p < 0,001$

Общее мнение об эффекте лечения, высказанное в ходе последующего наблюдения

Мнение	Плацебо, абс. (%)	Активное лечение, абс. (%)
Отсутствие эффекта	28 (52,8)	4 (7,4)
Хороший эффект	12 (22,6)	32 (59,3)
Очень хороший эффект	1 (1,9)	15 (27,8)
Не знаю	12 (22,6)	3 (5,6)

Различие между группами  $p < 0,001$ .



ентов группы активного лечения и 44% – группы плацебо (рис. 4). Результаты этого исследования показали, что использование инертного порошка целлюлозы сокращает применение фармакологических лекарственных препаратов для контроля симптомов АР, что особенно важно в некоторых популяциях больных (дети, пожилые лица, беременные, кормящие женщины).

Следует отметить, что превентивное применение Назаваль значительно улучшает назальное дыхание после провокации аллергеном. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании разница в назальной пиковой скорости выдоха (ПСВ) после провокации аллергеном луговых трав у больных, получавших микродисперсную целлюлозу, и пациентов, применявших плацебо, была достоверна во все временные точки после провокации (рис. 5) [20].

В аналогичном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с перекрестным дизайном участвовали 15 пациентов с персистирующим АР, вызванным аллергией к клещу домашней пыли [13]. Результаты продемонстрировали существенную разницу в выраженности симптомов АР (ринорея, чихание, зуд) (рис. 6) и уровне ЕСР в назальном секрете после назального провокационного теста с аллергеном клещей. Пациенты, получавшие Назаваль, отличались значительно меньшей ( $p < 0,05$ ) интенсивностью симптомов АР после провокации. Авторы сделали вывод об эффективности порошка инертной целлюлозы в уменьшении симптомов персистирующего АР, вызванного аллергией к клещу домашней пыли.

### Российский опыт применения порошка микродисперсной целлюлозы в монорежиме или в комбинированном лечении АР

В Российской Федерации Назаваль зарегистрирован и разрешен к применению с 2009 г. Несколько отечественных исследований у взрослых и детей показали его эффективность в терапии АР.

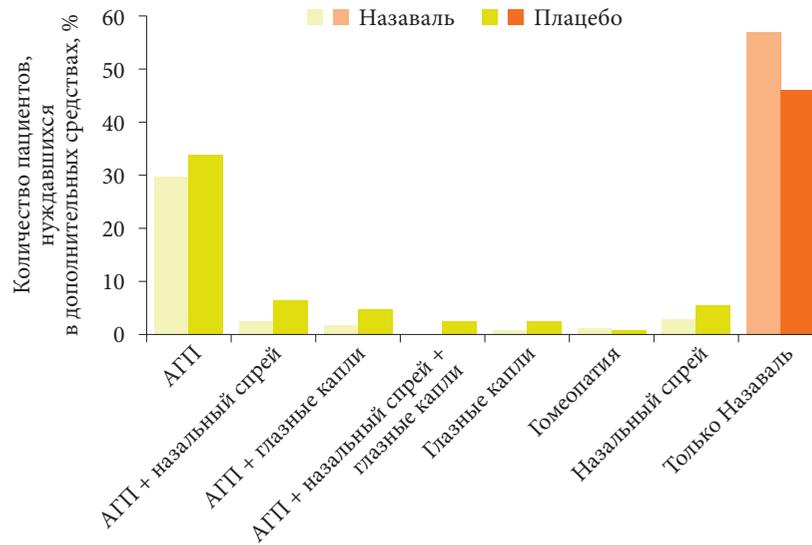


Рис. 4. Необходимость применения дополнительных средств на фоне терапии Назавалем и плацебо (под назальным спреем следует понимать интраназальные ГКС)

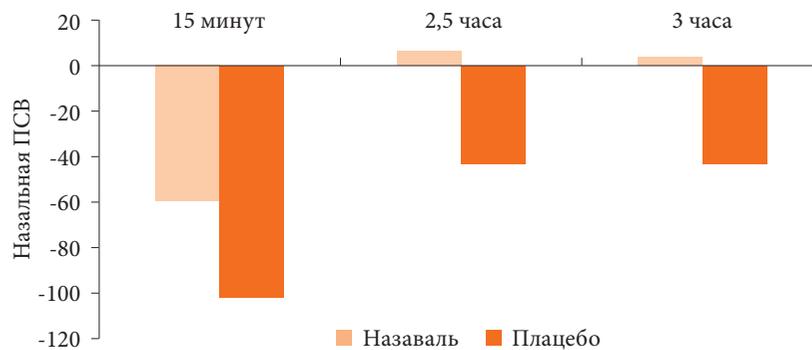


Рис. 5. Разница между базальной назальной ПСВ и ПСВ после провокации специфическим аллергеном,  $p < 0,01$  во всех временных точках

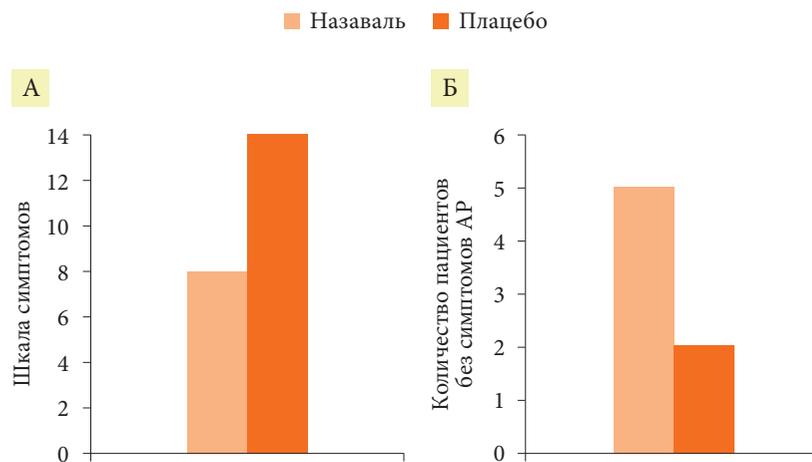


Рис. 6. Разница в клинических проявлениях персистирующего АР спустя 4,5 часа после провокации аллергеном клеща домашней пыли (А – выраженность ринореи,  $p < 0,05$ , Б – отсутствие симптомов АР)



Рис. 7. Оценка больными качества жизни до и после применения препарата Назаваль (100% – максимальное влияние заболевания на качество жизни)

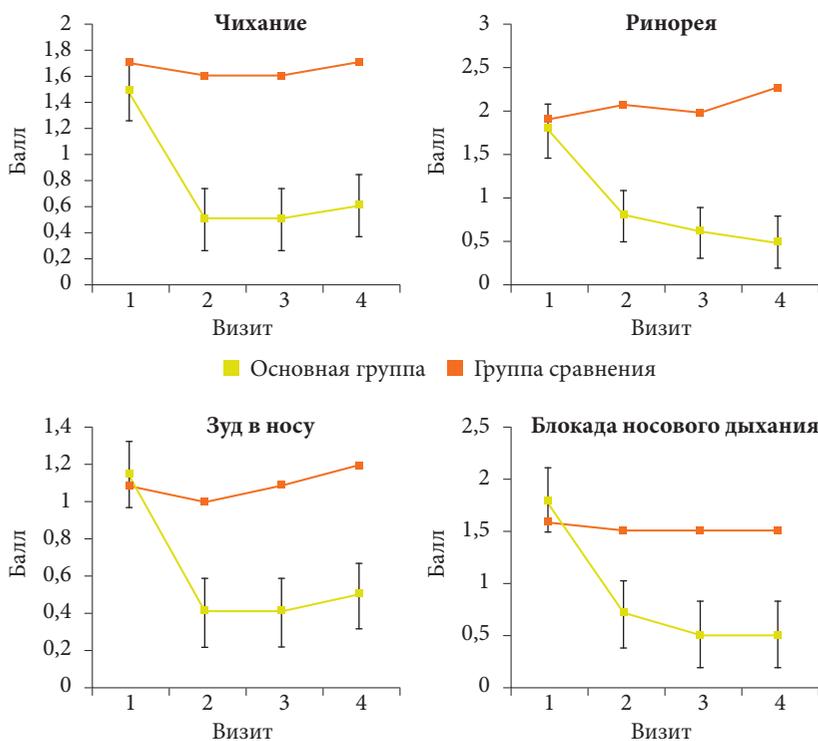


Рис. 8. Динамика симптомов АР в результате терапии Назавалем и только фармакотерапии у детей с сезонным АР

Т.В. Захаржевской и соавт. [21] было проведено открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности спрея Назаваль в профилактике и лечении АР. В исследовании участвовало 48 больных (25 взрослых и 23 ребенка) с АР. Длительность лечения составила четыре недели

с еженедельной оценкой клинических проявлений АР. Показано, что Назаваль уменьшает выраженность симптомов АР уже на первой неделе применения как у детей, так и у взрослых с АР. Кроме того, Назаваль улучшает качество жизни пациентов с АР более чем в два раза (рис. 7).

В открытом сравнительном исследовании, проведенном под руководством профессора Н.А. Теппе в 2010 г., препарат Назаваль статистически достоверно влиял на все симптомы САР у 50 детей в возрасте от четырех до 14 лет [22]. Оценивались объективные и субъективные симптомы САР до лечения и через две, четыре и шесть недель после начала применения препарата. Через две недели от начала применения микродисперсного порошка целлюлозы Назаваль в группе активного лечения достоверно уменьшились все симптомы САР: ринорея – с  $1,8 \pm 0,4$  до  $0,8 \pm 0,6$  балла, чихание – с  $1,5 \pm 0,6$  до  $0,5 \pm 0,6$ , зуд в носу – с  $1,2 \pm 0,5$  до  $0,4 \pm 0,5$ , блокада носового дыхания – с  $1,8 \pm 0,5$  до  $0,7 \pm 0,6$  балла ( $p < 0,001$ ) (рис. 8) [22]. У большинства пациентов (73%) отчетливое улучшение состояния отмечалось уже к пятому дню от начала применения Назавали. В последующие две недели у 12 (40%) детей симптомы купировались полностью. У остальных пациентов отмечалось дальнейшее снижение симптомов АР.

Важными в данном исследовании стали результаты влияния терапии Назавалем на сопутствующие АР симптомы конъюнктивита. Спустя две недели от начала лечения микродисперсным порошком инертной целлюлозы зуд глаз у пациентов уменьшился с  $0,8 \pm 0,7$  до  $0,4 \pm 0,5$  балла, а через четыре недели – до  $0,2 \pm 0,3$  балла (рис. 9) [22]. На фоне применения спрея Назаваль девять (34,6%) детей эпизодически получали АГП, семеро (26,9%) – деконгестанты, трое (10%) – ИнГКС. В группе сравнения симптомы сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, что требовало частого приема АГП – восемь (40%) детей, деконгестантов – 15 (75%). Восемь (40%) пациентов использовали ИнГКС (рис. 10) [22].

У двух (6,6%) детей со среднетяжелым САР препарат оказался малоэффективным и к терапии были добавлены ИнГКС. Двое (6,6%) детей отметили усиление чихания после применения препарата, впо-



следствии им отменили Назаваль. В целом большинство родителей и врачей (86,4%) оценили микродисперсный порошок целлюлозы как высокоэффективное средство для профилактики и лечения САР. Исследователи сделали заключение об эффективности микродисперсной целлюлозы в целях профилактики и лечения САР у детей, проявившейся в снижении не только интенсивности симптомов АР и сопутствующего конъюнктивита, но и потребности в дополнительной фармакотерапии. В Институте иммунологии ФМБА России провели открытое несравнительное исследование эффективности препарата Назаваль у 30 взрослых пациентов с АР, вызванным пыльцевой аллергией [23]. Эффективность препарата оценивали на основании сравнения результатов провокационных назальных тестов, полученных до и после применения препарата Назаваль. Эффективность действия препарата Назаваль отмечалась у 28 (99,6%) пациентов, что выражалось статистически достоверным уменьшением назальной реактивности на причинно-значимый аллерген. Средняя пороговая концентрация аллергена при проведении провокационных назальных тестов исходно составила 1250 PNU/мл, а после применения препарата Назаваль – 5000 PNU/мл ( $p < 0,001$ ). При этом четыре пациента не отмечали развития симптомов даже при провокации аллергеном в максимальной концентрации 10 000 PNU/мл. Лучшие результаты были получены у пациентов с изолированной пыльцевой сенсibilизацией и легким течением ринита. Двое больных, у которых препарат оказался неэффективным, имели сочетанную пыльцевую и бытовую сенсibilизацию. Исследователи предположили, что наличие бытовой сенсibilизации обуславливает персистирующее аллергическое воспаление слизистой оболочки полости носа и повышенную назальную гиперреактивность даже в отсутствие клинических проявлений ринита. Поскольку

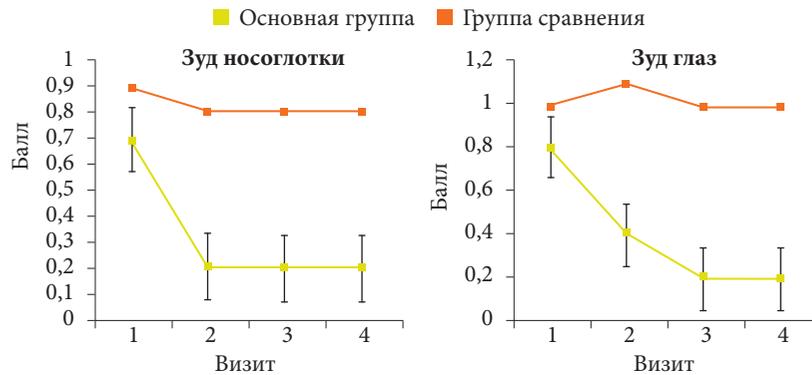


Рис. 9. Динамика симптомов конъюнктивита на фоне терапии Назавалем и только фармакотерапии у детей с САР

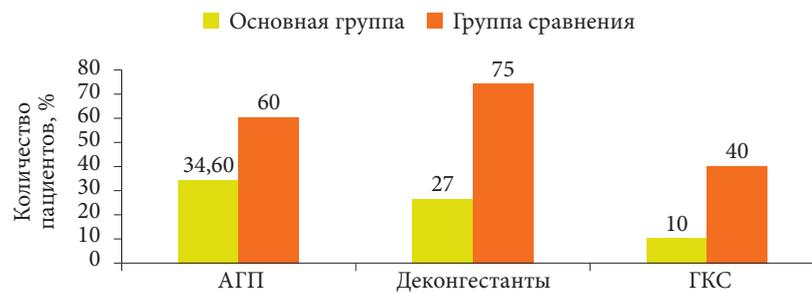


Рис. 10. Частота применения фармакотерапии (% пациентов) в группе Назаваль (основная группа) и группе сравнения (без Назаваль)

Назаваль не обладает противовоспалительным или противоаллергическим действием, не следует ожидать, что препарат повлияет на течение уже развившейся аллергической реакции. Тем не менее в составе комплексной терапии АР препарат способен блокировать дальнейшее поступление аллергена с вдыхаемым воздухом. В этом исследовании ни у одного из пациентов не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

### Заключение

На текущий момент накоплена большая доказательная база эффективности и безопасности Назаваль в профилактике развития симптомов АР: зуда в носу, отека слизистой оболочки носа и нарушения носового дыхания, обильных слизистых выделений из носа, приступов чихания и зуда глаз. Применение Назаваль позволяет снизить лекарственную нагрузку у пациентов с АР, повысить их приверженность лечению и, как следствие, улучшить качество жизни.

Назаваль, действуя как естественный барьер по отношению к аэроаллергенам, препятствует развитию аллергии и других поражений слизистой оболочки полости носа. Эффективность препарата будет выше, если его использовать до начала и продолжать в течение всего периода контакта с аллергеном. При легкой степени АР Назаваль можно использовать в виде монотерапии, при средней степени – в составе комплексного лечения.

Преимуществом средства Назаваль является высокая безопасность и возможность применения у детей, беременных и кормящих женщин, спортсменов (отсутствие допинга), а также у работников профессиональных сфер, требующих высокой концентрации внимания.

Безопасность спрея Назаваль относится к наивысшему классу по классификации средств медицинского назначения. Противопоказанием к применению Назаваль является индивидуальная непереносимость. 🌿



## Литература

1. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Российская ринология. 1993. № 1. С. 40–46.
3. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // Вестник оториноларингологии. 2000. № 3. С. 60–63.
4. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. 1997. № 4. С. 7–13.
5. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Назарова Е.В. Аллергический и неаллергический ринит: эффективность барьерных методов // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 17. Аллергология и иммунология. № 2. С. 10–16.
7. 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.
8. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.
9. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. С. 668.
10. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. М., 2018.
11. Курбачева О.М., Лопатин А.С. Класс антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергического ринита [Согласительный документ Лейкотриены и Ринит Аллергический (ЛИРА)] // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 4. С. 69–75.
12. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 140. № 4. P. 950–958.
13. Ненашева Н.М. Эффективная защита слизистой носа у больных аллергическим ринитом // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012. № 3. С. 10–16.
14. Терехова Е.П., Ненашева Н.М., Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 44. Аллергология и иммунология. № 3. С. 24–30.
15. Diethart B., Emberlin J., Lewis R. Nasaleze cellulose powder delays house dust mite allergen (Der p1) diffusion in vitro // Nat. Sci. 2010. Vol. 2. № 2. P. 79–84.
16. Josling P.D. Hygroscopicity and particle mass analysis of intra-nasal cellulose used in the treatment of seasonal allergic rhinitis // Allergy. 2013. Vol. 68. P. 450–451.
17. Josling P., Steadman S. Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis // Adv. Ther. 2003. Vol. 20. № 4. P. 213–219.
18. Åberg N., Ospanova S.T., Nikitin N.P. et al. A nasally applied cellulose powder in seasonal allergic rhinitis in adults with grass pollen allergy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study // Int. Arch. Allergy Immunol. 2014. Vol. 163. № 4. P. 313–318.
19. Emberlin J.C., Lewis R.A. Double blind placebo controlled cross over trial of inert cellulose powder, by nasal provocation with grass pollen to assess efficacy of the product in controlling symptoms of hay fever // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 2. P. 275–285.
20. Emberlin J.C., Lewis R.A. Efficacy of Nasaleze for use in hay fever via pollen provocation tests. EAACI, Vienna, 2006.
21. Захаржевская Т.В., Сидоренко И.В., Трескунов В.К., Караулов А.В. Возможности использования нового назального спрея Назаваль в лечении и профилактике аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. 2009. № 4. С. 82–86.
22. Тепле Н.А., Снегоцкая М.Н., Колосова Н.Г. и др. Микродисперсный порошок целлюлозы в профилактике аллергического ринита у детей // Российский аллергологический журнал. 2010. № 4. С. 72–78.
23. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Микеладзе К.Р. и др. Лечебное и профилактическое действие назального спрея Назаваль у больных аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. 2011. № 2. С. 73–80.

## Barrier Methods of Protection of the Nasal Mucosa in Patients with Allergic Rhinitis

O.V. Sebekina, PhD<sup>1</sup>, N.M. Nenasheva, DM, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.Yu. Nasunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education

<sup>2</sup> Clinic 'Chaika', LLC

Contact person: Oksana V. Sebekina, sebekina74@bk.ru

*The mucous membranes of the nasal cavity protect the body from negative influence of damaging environmental factors, including allergens. This article analyzes the effectiveness of barrier therapy in allergic rhinitis (AR). The peculiarities of the action of microdispersed cellulose powder (Nazaval) – nasal spray for local use. Based on data from a number of studies, both foreign and Russian, it has been shown that Nazaval reduces the clinical symptoms of seasonal and year-round AR, is effective and safe in preventing AR, and as part of complex drug therapy contributes to more rapid relief of clinical manifestations of the disease and improving the quality of life of patients.*

**Key words:** nasal mucous membranes, allergic rhinitis, pharmacotherapy, microdispersed cellulose powder

# Назаваль®

## Весна без аллергии!



Реклама

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

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

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОБРАТИТЬСЯ К ВРАЧУ

**Zambon**  
1906



# Как повысить приверженность лечению и улучшить контроль при бронхиальной астме, или Невозможное возможно

Н.М. Ненашева, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: *Ненашева Н.М.* Как повысить приверженность лечению и улучшить контроль при бронхиальной астме, или Невозможное возможно // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 15. С. 18–23.  
GOI 10.33978/2307-3586-2019-15-15-18-23

*Приверженность лечению препаратами для длительного контроля бронхиальной астмы – одна из ключевых составляющих успешной терапии заболевания и профилактики обострений. Однако около половины пациентов, как взрослых, так и детей, не привержены терапии по разным причинам. Упрощение режима лечения, в частности однократное применение препаратов, способно повысить приверженность пациентов терапии, а следовательно, контроль астмы. Вилантерол/флутиказона фууроат (ВИ/ФФ) – первая и единственная фиксированная комбинация ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и бета-2-агониста длительного действия (ДДБА) с 24-часовой эффективностью при однократном применении. В Солфордском исследовании в реальной клинической практике продемонстрировано преимущество терапии ВИ/ФФ перед терапией другими ИГКС + ДДБА и ИГКС в достижении контроля бронхиальной астмы.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, приверженность лечению, вилантерол/флутиказона фууроат, Солфордское исследование легких в области астмы

Как известно, длительные цели терапии бронхиальной астмы (БА) заключаются в достижении контроля симптомов и поддержании нормального уровня активности пациента, а также в минимизации риска обострений, развития фиксированной обструкции бронхов и побочных эффектов лекарственных препаратов [1, 2]. Результаты международных исследований свидетельствуют,

что за последние 15–20 лет доля пациентов с контролируемым течением БА существенно возросла: с 5% в 1999 г. [3] до 55% в 2014 г. [4]. Значительный рост доли больных с контролируемой БА отмечается и в нашей стране. Согласно данным исследования с участием 1000 взрослых больных БА из 12 городов России, у 58% пациентов отмечается контролируемая или частично кон-

тролируемая БА по критериям GINA [5]. Вместе с тем сохраняется высокая доля больных с неконтролируемым течением БА, а значит, с высоким риском развития обострений, госпитализаций и низким качеством жизни.

## Приверженность лечению пациентов с астмой

Среди основных причин отсутствия контроля БА прежде всего необходимо выделить недостаточную приверженность назначенному лечению, неправильную технику ингаляции и эффективность молекул. Эти причины должны быть рассмотрены в первую очередь у пациента с неконтролируемыми симптомами БА (рис. 1) [2]. Термин «*приверженность*», часто используемый наравне с термином «*комплаенс*», в медицине означает степень, с которой пациент следует предписанному лечению. Приверженность включает три специфических компонента:

- 1) принятие рекомендаций (пациент согласен принимать лекарственные средства/следовать рекомендациям);
- 2) соблюдение назначений (пациент применяет лечение, как предписано врачом);
- 3) постоянство (степень, с которой пациент следует назначенному лечению в течение длительного периода времени).



Приверженный лечению пациент вовремя и правильно принимает препарат, в полной назначенной дозе, соблюдает рекомендуемый образ жизни и диету, сохраняет психологическое равновесие и веру в успех терапии. Неприверженный пациент нарушает предписанный режим лечения, в большинстве случаев не осознавая возможные последствия. В клинических исследованиях приверженность часто рассматривают как дихотомическую переменную с порогом 60 или 80% предписанных доз. На практике это непрерывный процесс, имеющий разные формы и степень проявления. Не существует формального консенсуса относительно порога, который определяет плохую или хорошую приверженность: обычно он варьируется от < 70 до < 100% предписанных доз. Вместе с тем в большинстве исследований последних лет по оценке оптимального уровня приверженности при БА установлен уровень 80–100% назначенных доз [5, 6]. При БА оценивают приверженность длительной контролирующей терапии, то есть применению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), антилейкотриеновым препаратам (АЛП), комбинации ИГКС + бета-2-агонисты длительного действия (ДДБА) или ИГКС + АЛП, при легкой/среднетяжелой контролируемой атопической БА – использованию аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). Плохая приверженность при БА означает недостаточное применение базисных препаратов и, напротив, избыточное использование скорпомощных препаратов – короткодействующих бета-2-агонистов (КДБА) [7].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что около половины пациентов с БА, как взрослых, так и детей, имеют низкую приверженность назначенной терапии для контроля симптомов БА, что напрямую связано с увеличением частоты обострений и госпитализаций, на-

Техника ингаляций, приверженность лечению, барьеры в лечении	Листы для пошаговой проверки техники ингаляции, регулярная проверка и обучение. Доверительное обсуждение приверженности лечению и барьеров в лечении
Подтверждение диагноза астмы	Если функция легких нормальная при наличии симптомов, следует уменьшить дозу ИГКС в два раза и провести повторное исследование функции легких через две-три недели
Устранить все факторы риска, оценить и подобрать терапию сопутствующих заболеваний	Оценить факторы риска: курение, бета-блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, воздействие аллергенов. Проверить наличие сопутствующих заболеваний: ринит, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тревога/депрессия
Перевод на ступень вверх	Перейти на следующую ступень терапии, взвесив потенциальные пользу и риск
Направьте к специалисту или в специализированную клинику для подтверждения диагноза тяжелой астмы	В отсутствие контроля на 4-й ступени в течение 3–6 месяцев. Раньше, если симптомы остаются выраженными и диагноз вызывает сомнения

Рис. 1. Алгоритм ведения пациента с неконтролируемой БА

значением пероральных ГКС, незапланированных визитов к врачу по поводу БА, снижением качества жизни. Многие пациенты даже не начинают применять контролирующие БА препараты после их назначения врачом [8, 9] или приходят за рецептом только один раз после первоначального назначения [10, 11] либо преждевременно прекращают прием контролирующих лекарственных препаратов, несмотря на риск обострения [12]. При электронном мониторинге применения лекарственных средств показатели приверженности составляют менее 70% предписанных доз. В ряде исследований этот показатель был еще ниже: около 60% во взрослой популяции [13], около 50% – в педиатрической [14], 33–41% – среди подростков [15].

Как показали результаты европейского online-исследования, всего 48% пациентов с БА принимают контролирующие препараты каждый день, 27% принимают их не каждый день, а 18% – только при возникновении симптомов [4]. Низкую приверженность терапии препаратом, назначенным для контроля симптомов БА, респонденты объясняют отсутствием необходимости в его приеме (50% случаев) или забывчивостью (18%). Интересно, что даже после госпитализации по поводу обострения БА приверженность контролирующим противоастма-

тическим препаратам и пероральным ГКС снижается вдвое к седьмому дню после выписки [16]. Выделяют следующие виды неприверженности:

- ✓ непреднамеренную (забывчивость, стоимость, непонимание);
- ✓ преднамеренную (предубеждение, боязнь побочных эффектов, культурные вопросы, стоимость).

К факторам, снижающим приверженность пациентов лечению БА, относят сложный режим дозирования, побочные действия и отсроченный эффект лекарственных средств, их стоимость, наличие сопутствующих заболеваний и возраст. Крайне важно выявить пациента с низкой приверженностью, поскольку плохая приверженность контролирующей терапии – фактор риска развития обострений БА. Как выявить пациентов с низкой приверженностью? Эксперты GINA рекомендуют:

- правильно формулировать вопрос (например: когда вы чаще забываете принять препарат – утром или вечером? как часто вы принимаете препарат – три дня в неделю, чаще или реже?);
- проверять дату назначения, срок годности, счетчик доз;
- спрашивать мнение пациента о назначенном препарате и возможных опасениях.

В ряде исследований изучали вмешательства, направленные на по-



вышение приверженности пациентов лечению. Кохрейновский обзор рандомизированных исследований эффективности различных методов, повышающих приверженность пациентов терапии при разных хронических заболеваниях, включал в том числе 13 клинических исследований по БА [17]. Исследователи анализировали различные виды вмешательств:

- ✓ образовательные программы для пациентов, семей пациентов и врачей;
- ✓ психотерапевтические методики;
- ✓ программы с участием медицинских сестер, фармацевтов;
- ✓ использование интернет-технологий;
- ✓ различные виды напоминаний (телефонным звонком, SMS);
- ✓ изменение режима лечения и др.

Авторы обзора пришли к заключению, что повысить приверженность при коротком курсе лечения можно с помощью большинства простых вмешательств, тогда как повысить приверженность лечению хронических заболеваний даже с помощью сложных комплексных методов достаточно сложно.

В частности, только в шести из 13 клинических исследований с участием больных БА показано улучшение приверженности, которое было умеренным и продолжалось короткий период. Важный вывод: простой режим терапии может иногда повышать приверженность и исходы лечения как при длительном, так и при коротком курсе терапии. Уменьшение кратности применения препаратов в течение дня с четырех до двух или одного раза приводит к увеличению приверженности (рис. 2) [18]. Исследования сравнительной приверженности больных при однократном режиме дозирования препаратов для длительного контроля (ИГКС, ИГКС/ДДБА, АЛП) и по крайней мере двукратном свидетельствуют в пользу первого [18–21].

Таким образом, прогнозировать плохую приверженность сложно, поскольку типичного неприверженного пациента не существует и низкая приверженность обычно обусловлена множеством факторов, в частности характеристиками пациента и внешними факторами, не связанными с больным [22]. Оптимальные методы выявления низкой приверженности лечению – наблюдение за больным, оценка контроля БА, правильно сформулированные вопросы о применении препарата базисной терапии БА и проверка даты назначения, срока годности, счетчика доз. Информирование и обучение пациента, партнерские отношения с больным в вопросе лечения БА, а также простой режим терапии, предусматривающий однократный прием препарата для контроля симптомов БА (один раз в день), или режим единого ингалятора – залог оптимальной приверженности лечению БА. Следует отметить, что большинство пациентов с БА и ХОБЛ предпочитают однократный прием препаратов в течение суток. На рисунке 3 представлены результаты интернет-опроса японских пациентов с БА и ХОБЛ о предпочтительной частоте приема препаратов для контроля заболеваний [23].

## Вилантерол/флутиказона фуруат – единственная комбинация для однократного применения в день

Абсолютное большинство комбинированных препаратов (ИГКС/ДДБА) рекомендуют применять для контроля симптомов дважды в день. Тем не менее появление ультрадлительных бета-2-агонистов, а также молекул ИГКС, эффективных на протяжении 24 часов, в частности флутиказона фуруата (ФФ), позволило создать уникальный комбинированный препарат для однократного применения в день – вилантерол/флутиказона фуруат (Релвар Эллипта). По сравнению с флутиказона пропионатом ФФ имеет более длительную продолжительность действия, большую аффинность к рецептору и более эффективен в клетках дыхательных путей, что позволяет использовать его один раз в день для контроля астмы [24, 25]. Вилантерол трифенатат (ВИ) – бета-2-агонист пролонгированного действия, применяемый один раз в день. По сравнению с салметеролом вилантерол обладает более быстрым началом и большей продолжительностью действия с гораздо более высокой селективностью в отношении бета-2-рецепторов [26]. Упрощая режим дозирования для пациента, ВИ/ФФ способен повысить приверженность лечению и тем самым более качественно контролировать симптомы астмы [27]. Препарат ВИ/ФФ (Релвар) в уникальном устройстве доставки Эллипта – первая и единственная фиксированная комбинация ИГКС и ДДБА с 24-часовой эффективностью при однократном применении. Причем разницы в отношении функции легких больных БА при утреннем или вечернем приеме препарата не установлено [28].

Клинические исследования препарата ВИ/ФФ демонстрируют его значимо более высокую эффективность по сравнению с монотерапией ИГКС (флутиказона фуруат), применяемыми в эквивалентных дозах, в отноше-

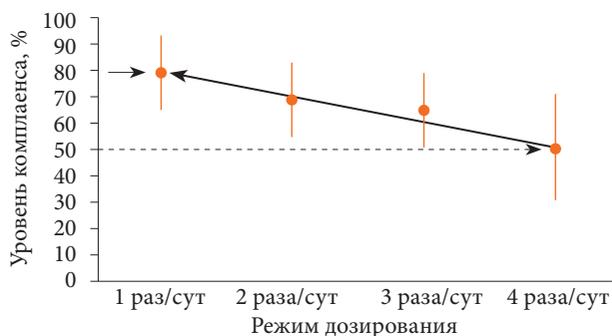


Рис. 2. Зависимость приверженности от кратности приема препарата

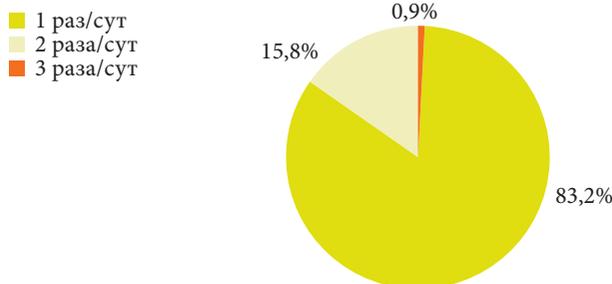


Рис. 3. Предпочтительная частота приема лекарственных препаратов для контроля симптомов БА и ХОБЛ



нии функции легких, снижения частоты обострений и улучшения качества жизни [29, 30]. Бронхопротективный эффект на фоне аллергенной провокации специфичным для каждого пациента аллергеном (клещ домашней пыли, шерсть/перхоть кошки, пыльца березы и трав) при использовании ВИ/ФФ выше, чем при применении монокомпонентов [31].

Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности однократно применяемой комбинации ВИ/ФФ и двукратных комбинаций ИГКС/ДДБА, в частности комбинации салметерола/флутиказона пропионата, для терапии пациентов с БА продемонстрировали схожую эффективность в отношении влияния на функцию легких при меньшей кратности приема в течение суток [32].

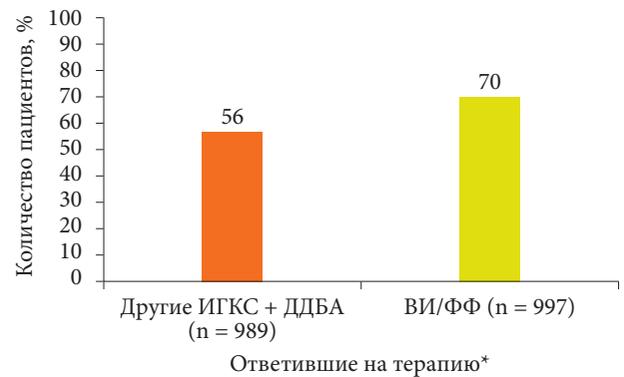
Метаанализ исследований сравнительной эффективности ВИ/ФФ показал его преимущество перед монотерапией ФФ или флутиказона пропионатом в отношении улучшения функции легких, снижения частоты обострений, бессимптомных дней, повышения качества жизни, а также сравнимую эффективность и безопасность с двукратным применением салметерола/флутиказона пропионата [33].

Солфордское исследование легких в области БА (Salford Lung Study – SLS-Asthma) стало первым проспективным рандомизированным контролируемым клиническим исследованием III фазы с открытым дизайном, которое проводилось в течение 12 месяцев в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике [34]. Результаты этого исследования были получены на популяции пациентов с БА, наиболее полно представляющей повседневную клиническую практику в связи с минимальными критериями исключения и возможностью сбора информации с помощью электронной медицинской карты в условиях обычной клинической практики, и помогли достоверно оценить потенциал комбинации

ВИ/ФФ, применяемой один раз в день. Исследователи сравнили эффективность в достижении контроля и безопасность препарата Релвар Эллипта и стандартной поддерживающей терапии БА. Всего в исследовании участвовало 4233 пациента с БА, находившихся под наблюдением в амбулаториях города Солфорд (округ Южный Манчестер) [34]. В крупной разнородной популяции больных БА лечение комбинацией ВИ/ФФ (22/92 или 22/184 мкг один раз в день) в порошковом ингаляторе Эллипта обеспечивало лучший контроль заболевания, чем применение других ИГКС или комбинации ИГКС + ДДБА, назначаемой и изменяемой по усмотрению врача [34]. В группе терапии ВИ/ФФ пациентов, достигших или улучшивших контроль БА, было больше, чем в группе терапии другими комбинированными препаратами или монотерапией ИГКС. При этом шансы достичь контроля на терапии ВИ/ФФ были практически в два раза выше. Уровень контроля астмы в группе ВИ/ФФ стабильно поддерживался на протяжении 12 месяцев [34].

Кроме того, аналогичные результаты получены при изолированном сравнении группы ВИ/ФФ с группой других ИГКС/ДДБА. Так, доля больных, которые достигли или улучшили контроль БА, согласно результатам АСТ-теста, составила 70% в группе ВИ/ФФ и 56% в группе других ИГКС + ДДБА (рис. 4). У большинства пациентов контроль БА улучшился в ранние сроки. Наиболее выраженные изменения отмечались до 12-й недели, впоследствии динамика стабилизировалась [35].

Терапия ВИ/ФФ стабильно улучшала качество жизни и рабочую продуктивность у больных БА по сравнению с терапией ИГКС или другими ИГКС + ДДБА. Так, среднее изменение общей суммы баллов стандартизованного опросника для оценки качества жизни больных БА AQLQ также были выше в группе ВИ/ФФ. При этом клинически значимый ответ на лечение ( $> 0,5$ ) на 52-й неделе



\* Ответившие определялись как пациенты, достигшие общего балла АСТ  $\geq 20$  или увеличения от базового балла АСТ  $\geq 3$ .

Рис. 4. Улучшение контроля астмы на фоне применения ВИ/ФФ (Релвар Эллипта)

отмечался у 55% больных в группе ВИ/ФФ и у 43% в группе терапии ИГКС или других ИГКС + ДДБА ( $p < 0,001$ ) [35].

Примечательно, что в исследовании не получено каких-либо новых предупреждений по безопасности. Исследование проводилось в повседневной клинической практике с минимальным вмешательством в жизнь пациентов, но все основные серьезные нежелательные явления учитывались и оказались сопоставимы по частоте в обеих группах лечения. Общая частота развития пневмоний была низкой. Анализ получаемого лечения в момент развития этого нежелательного явления показал, что в 21 случае пневмония развивалась при приеме ВИ/ФФ и в 21 случае – при приеме других ИГКС или ИГКС + ДДБА. Следовательно, ВИ/ФФ помимо эффективности обладает хорошим профилем безопасности.

Таким образом, улучшение симптомов БА по всем показателям АСТ-теста со значительным перевесом наблюдалось в группе ВИ/ФФ (Релвар Эллипта): 70% пациентов в группе ВИ/ФФ и 56% – в группе других ИГКС + ДДБА. Можно предположить несколько составляющих успеха терапии ВИ/ФФ: повышение приверженности вследствие однократного применения препарата, удобство устройства доставки, а также эффективность молекул, входящих в его состав.

**Заключение**

Современные цели терапии БА заключаются в достижении и поддержании контроля симптомов и профилактики обострений заболевания. Несмотря на широкий выбор препаратов для длительного контроля БА, по крайней мере у половины пациентов наблюдаются неконтролируемое течение астмы и высокий риск обострения. Среди факторов, препятствующих достижению контроля БА, выделяют:

- клинические (сопутствующие заболевания, постоянный контакт с аллергеном, генетические: полиморфизм генов бета-2-адренорецепторов, ГК-рецепторов, рецепторов цис-лейкотриенов и др.);
- факторы, зависящие от пациента (приверженность контролирующей терапии, правильная техника ингаляции, отказ от вредных привычек);

- факторы, зависящие от врача (правильный диагноз, адекватная оценка контроля и адекватная терапия БА).

Одной из ведущих причин недостижения контроля и повышенного риска обострения БА является низкая приверженность базисной контролирующей терапии. Около половины пациентов с БА, как взрослых, так и детей, имеют низкую приверженность назначенной противоастматической терапии. Информирование и обучение пациента, партнерские отношения с больным в вопросе лечения БА, а также простой режим терапии, позволяющий применять препараты для контроля симптомов БА один раз в день, – залог оптимальной приверженности лечению БА.

Среди комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА существует единственная фиксированная комбинация ВИ/ФФ с 24-часовой

эффективностью при однократном применении. Причем разницы в отношении функции легких больных БА при утреннем или вечернем приеме препарата не установлено, что означает свободу и удобство выбора применения препарата в зависимости от предпочтений пациента.

В Солфордском исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, улучшенные контроля БА со значительным перевесом наблюдалось у пациентов, получавших ВИ/ФФ (Релвар Эллипта), – 70%. При использовании других ИГКС + ДДБА этот показатель составил 56%. Кроме того, ВИ/ФФ улучшал качество жизни и рабочую продуктивность в большей степени, чем терапия ИГКС или другими ИГКС + ДДБА. Это скорее всего обусловлено более высокой приверженностью терапии и удобством применения препарата Релвар Эллипта. 🌟

**Литература**

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество и Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. 2018 // <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA Report 2018). The 2018 report is available at: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
3. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 5. P. 802–807.
4. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014. Vol. 24. ID 14009.
5. Foster J.M., Lavoie K.L., Boulet L.P. Treatment adherence and psychosocial factors // K.F. Chung, E.H. Bel, S.E. Wenzel, editors. Difficult-to-treat severe asthma. Sheffield (UK): The European Respiratory Society, 2011. P. 28–49.
6. Foster J.M., Smith L., Bosnic-Anticevich S.Z. et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42. № 6. P. e136–144.
7. Ненашева Н.М. Приверженность к лечению больных бронхиальной астмой и возможные стратегии ее повышения // *Практическая пульмонология.* 2014. № 4. С. 2–9.
8. Bollinger M.E., Mudd K.E., Boldt A. et al. Prescription fill patterns in underserved children with asthma receiving subspecialty care // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013. Vol. 111. № 3. P. 185–189.
9. Wu A.C., Butler M.G., Li L. et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol. 12. № 2. P. 161–166.
10. Rust G., Zhang S., Reynolds J. Inhaled corticosteroid adherence and emergency department utilization among medicaid-enrolled children with asthma // *J. Asthma.* 2013. Vol. 50. № 7. P. 769–775.
11. Bender B.G., Pedan A., Varasteh L.T. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. № 4. P. 899–904.
12. Corrao G., Arfè A., Nicotra F. et al. Persistence with inhaled corticosteroids reduces the risk of exacerbation among adults with asthma: a real-world investigation // *Respirology.* 2016. Vol. 21. № 6. P. 1034–1040.
13. Apter A.J., Boston R.C., George M. et al. Modifiable barriers to adherence to inhaled steroids among adults with asthma: it's not just black and white // *J. Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. № 6. P. 1219–1226.
14. Morton R.W., Everard M.L., Elphick H.E. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room // *Arch. Dis. Child.* 2014. Vol. 99. № 10. P. 449–953.
15. McNally K.A., Rohan J., Schluchter M. et al. Adherence to combined montelukast and fluticasone treatment in economically disadvantaged African-American youth with asthma // *J. Asthma.* 2009. Vol. 46. № 9. P. 921–927.



16. Krishnan J.A., Riekert K.A., McCoy J.V. et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. № 12. P. 1281–1285.
17. Haynes R.B., Yao X., Degani A. et al. Interventions to enhance medication adherence // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 4. CD000011.
18. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther.* 2001. Vol. 23. № 8. P. 1296–1310.
19. Wells K.E., Peterson E.L., Ahmedani B.K., Williams L.K. Real world effects of once vs. greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013. Vol. 111. № 3. P. 216–220.
20. Navaratnam P., Friedman H.S., Urdaneta E. Treatment with inhaled mometasone furoate reduces short-acting  $\beta(2)$  agonist claims and increases adherence compared to fluticasone propionate in asthma patients // *Value Health.* 2011. Vol. 14. № 2. P. 339–346.
21. 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. ID 1.
22. McQuaid E.L. Barriers to medication adherence in asthma. The importance of culture and context // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol. 121. № 1. P. 37–42.
23. Tamura G., Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 9. P. 1895–1902.
24. Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate // *Respir. Res.* 2007. Vol. 8. ID 54.
25. Rossios C., To Y., To M. et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 670. № 1. P. 244–251.
26. Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G.  $\beta_2$ -agonist therapy in lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 7. P. 690–696.
27. Allen A., Schenkenberger I., Trivedi R. et al. Inhaled fluticasone furoate/vilanterol does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adolescent and adult asthma: randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Respir. J.* 2013. Vol. 7. № 4. P. 397–406.
28. Kempford R.D., Oliver A., Bal J. et al. The efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 12. P. 1873–1880.
29. O'Byrne P.M., Bleecker E.R., Bateman E.D. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43. № 3. P. 773–782.
30. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone // *Thorax.* 2014. Vol. 69. № 4. P. 312–319.
31. Oliver A., Bjermer L., Quinn D. et al. Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination // *Allergy.* 2013. Vol. 68. № 9. P. 1136–1142.
32. Woodcock A., Bleecker E.R., Lötvall J. et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 4. P. 1222–1229.
33. Zhou H., Liu C. Efficacy and safety of vilanterol and fluticasone furoate/vilanterol in the treatment of asthma: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. Vol. 9. № 6. P. 8898–8911.
34. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10109. P. 2247–2255.
35. Svedater H., Jones R., Bosanquet N. et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study // *Resp. Med.* 2018. Vol. 141. P. 198–206.

### How to Increase Commitment to Treatment and to Improve Control at Asthma, or Impossible is Nothing

N.M. Nenasheva, DM, PhD, Prof.

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

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

*Adherence to treatment with drugs for long-term control of bronchial asthma is one of the key components of successful treatment of the disease and prevention of exacerbations. However, about half of patients both adults and children have insufficient adherence due to various reasons. Simplification of the treatment regimen, in particular single use regimen can increase patient's adherence to therapy and thus increase asthma control. Vilanterol/fluticasone furoate (VI/FF) is the first and only fixed combination of inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist with 24-hour efficacy in a single dose per day. In the Salford study in real clinical practice the advantage of VI/FF therapy was demonstrated in comparison with other ICS or ICS + LABA in improvement control of bronchial asthma.*

**Key words:** bronchial asthma, adherence to treatment, vilanterol/fluticasone furoate, Salford Lung Study – SLS-Asthma

аллергология и иммунология



<sup>1</sup> Институт  
дополнительного  
профессионального  
образования  
Воронежского  
государственного  
медицинского  
университета  
им. Н.Н. Бурденко

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Опыт ведения пациента с хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями

Г.Г. Прозорова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, С.И. Овчаренко, д.м.н., проф.<sup>2</sup>,  
Л.В. Трибунцева, к.м.н.<sup>1</sup>, О.В. Фатеева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Галина Гаральдовна Прозорова, prozorovagg@gmail.com

Для цитирования: Прозорова Г.Г., Овчаренко С.И., Трибунцева Л.В., Фатеева О.В. Опыт ведения пациента с хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 15. С. 24–32.  
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-15-24-32

*В статье представлено современное видение проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в рамках динамического наблюдения пациента врачом первичного звена, представлены алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий, необходимых при персонифицированной оценке коморбидного больного, обосновано использование ингаляционных глюкокортикостероидов при ХОБЛ на клиническом примере.*

**Ключевые слова:** пульмонология, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы заболевания, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие М-холинолитики

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из наиболее распространенных патологий. Показатели заболеваемости и смертности демонстрируют неуклонный рост, несмотря на разработку и внедрение международных и национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ [1–4]. В России особое внимание уделяется не только ранней диагностике ХОБЛ в ходе скрининга при ежегодной дис-

пансеризации взрослого населения, но также первичной и вторичной профилактике в процессе диспансерного наблюдения пациентов с данным заболеванием [4–6]. Создание эффективных персонифицированных программ диспансерного наблюдения возможно лишь при фенотипическом подходе к диагностике и детальной оценке как текущих симптомов, так и риска потенциальных обострений и сопутствующих заболеваний [1, 7–10].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, обострение ХОБЛ – острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за рамки их обычных ежедневных колебаний, и приводящее к изменению режима используемой терапии [4].

В многочисленных исследованиях показано, что частые обострения ХОБЛ неизбежно приводят к прогрессирующему ухудшению функции дыхания и газообмена, снижению качества жизни, декомпенсации коморбидных состояний и, как следствие, резкому увеличению социально-экономического бремени болезни [2, 7, 11].

Наиболее частыми на амбулаторном приеме являются респираторные жалобы. Вместе с тем раннее выявление и эффективное лечение обострений ХОБЛ представляет определенную проблему для врача первичного звена, поскольку восприятие симптомов у каждого пациента разное в силу индивидуального порога восприятия [8]. До недавнего времени в арсенале врача общей практики не было эффективных инструментов для рет-



роспективной оценки обострений у больных ХОБЛ [9].

Как показали данные российского исследования SUPPORT, 51% пациентов, пришедших на прием к врачу, имели фенотип с частыми обострениями ХОБЛ [20]. Выделение данного фенотипа позволяет модифицировать базисную терапию пациентов с ХОБЛ для предотвращения преждевременной смерти, достоверно связанной с прогрессированием заболевания. Современные рекомендации и предложенные экспертами Российского респираторного общества опросники для ретроспективной оценки обострений ХОБЛ помогают врачам первичного звена назначать адекватную эффективную терапию ХОБЛ [9].

### Клинический случай

Пациент М. 66 лет работает доцентом в техническом университете. 8 августа 2015 г. обратился к пульмонологу по рекомендации мануального терапевта, у которого проходил лечение по поводу поясничной дорсопатии. Во время сеансов терапии больного беспокоил кашель с мокротой, в положении на животе появлялись одышка и дистанционные грубые сухие хрипы. Активно жалоб не предъявлял, неохотно шел на контакт.

При детальном опросе: кашель (сильнее по утрам) с периодическим отхождением вязкой слизистой мокроты, степень одышки определить сложно, поскольку последний год из-за постоянной боли в пояснице пациент очень мало двигался (живет на первом этаже). До этого отмечалась одышка при значительной физической нагрузке, пациент вел достаточно активный образ жизни: три раза в неделю в послеобеденное время совершал велосипедные прогулки.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – два эпизода за последний год. Пять месяцев назад был госпитализирован с диагнозом «пневмония справа в нижней доле». До 2009 г. в течение ряда лет беспокоили постоянная заложенность носа, частые ОРВИ (два-три раза в год), периодически сухой кашель, на фоне острых респираторных заболеваний кашель с мокротой, субфебрильная температура тела. Пациент самосто-

ятельно принимал антибактериальную терапию.

В 2009 г. госпитализирован по поводу пневмонии. В стационаре впервые установлен диагноз ХОБЛ. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 72%, модифицированный индекс Тиффно (МИТ) – 0,68. Назначенную терапию ипратропия бромидом/фенотеролом по одной ингаляции три-четыре раза в день проводил нерегулярно.

В 2010 г. перенес тяжелый грипп. С тех пор при физической нагрузке отмечал одышку, с которой боролся регулярными физическими тренировками (велотренировки). Одышку связывал с перенесенным гриппом и нарушением носового дыхания. В 2013 г. проходил обследование у аллерголога: выявлен аллергический ринит, сенсибилизации не установлено. Уровень иммуноглобулина (Ig) E – 125 МЕ/мл. Назначен ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) интраназально. В течение трех месяцев наблюдался хороший эффект. Обострений респираторных симптомов в 2012 г. не зарегистрировано.

В 2014 г. имели место простудные заболевания каждые два-три месяца. По рекомендации иммунолога больной получал курсовое лечение бактериальными лизатами. Совету бросить курить не последовал из-за усиления кашля при снижении интенсивности курения.

С 2015 г. стали беспокоить нарастающие боли в пояснице. Принимал нестероидные противовоспалительные препараты, проходил физиотерапию,

резко ограничил физическую активность, чем и объяснял нарастание одышки. Лечение – без эффекта.

При проведении магнитно-резонансной томографии выявлена клиновидная деформация двух нижних грудных позвонков.

В феврале 2015 г. после очередной перенесенной острой респираторной инфекции с длительной субфебрильной температурой и кашлем с зеленоватой мокротой проведено рентгенологическое обследование грудной клетки. Выявлены пневмония, буллезная деформация легких. Пациент был госпитализирован. Бронхологическое обследование показало хронический атрофический эндобронхит 2-й степени воспаления.

Диагноз при выписке: внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония (клебсиелла). ХОБЛ среднетяжелая, эмфизематозный фенотип, обострение, дыхательная недостаточность 2-й степени (ДН II).

Рекомендовано: тиотропия бромид 5 мкг/с один раз в сутки – постоянно. Плановая консультация пульмонолога.

Пациент принимал тиотропия бромид в течение пяти месяцев, улучшения не отмечал.

Аллергические заболевания у себя и родственников отрицал. Стаж курения – более 40 лет, в среднем по 20–30 сигарет в сутки. Индекс курения примерно 25 пачка/лет.

При объективном осмотре 8 августа 2015 г.: рост – 187 см, вес – 88 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 25,3 кг/м<sup>2</sup>. Грудная клетка эмфизематозная, пер-

Таблица 1. Функциональные показатели пациента М.

Показатель	8 августа 2015 г.	11 июня 2016 г.
ФЖЕЛ	3,72 л (82%)	3,81 л (86,0%)
ОФВ <sub>1</sub> постбронхолитический	2,1 л (53%)	2,33 л (56%)
МИТ ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,62	0,68
Прирост ОФВ <sub>1</sub> после воздействия 400 мкг сальбутамола	+75 мл (6%)	+90 мл (9%)
Пиковая объемная скорость выдоха	4,44 л/с	4,64 л/с (56,0%)
Максимальная объемная скорость экспираторного потока после выдоха 25% ФЖЕЛ	41,1%	49,7%
Максимальная объемная скорость экспираторного потока после выдоха 50% ФЖЕЛ	48,2%	53,6%
Максимальная объемная скорость экспираторного потока после выдоха 75% ФЖЕЛ	51,5%	56,0%



Таблица 2. Лабораторные показатели больного М.

Показатель	15 сентября 2016 г.
Эритроциты	$5,39 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	163 г/л
Лейкоциты	$7,4 \times 10^9/л$
Эозинофилы	5,3% (392 кл/мкл)
Нейтрофилы	58,6%
Лимфоциты	31,3%
Моноциты	4,8%
Скорость оседания эритроцитов	13 мм/ч
С-реактивный белок	10 мг/л
Холестерин	6,8 ммоль/л
IgE	84 МЕ/мл

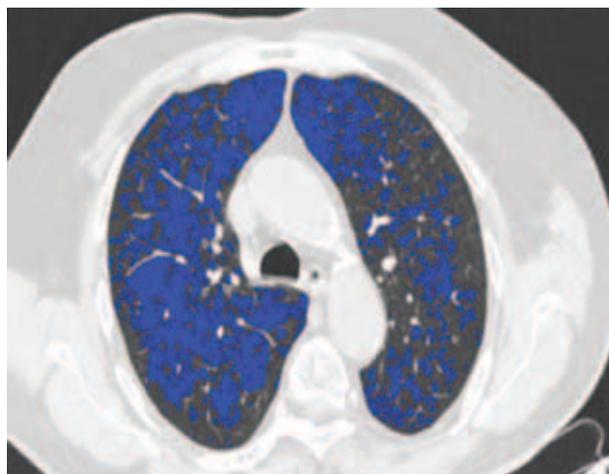


Рис. 1. Данные компьютерной томографии больного М. (в базальных отделах обоих легких визуализируются тяжистые структуры, в средних и нижних отделах правого легкого – единичные участки субплеврального уплотнения размером до  $9 \times 6$  мм с четкими ровными контурами)

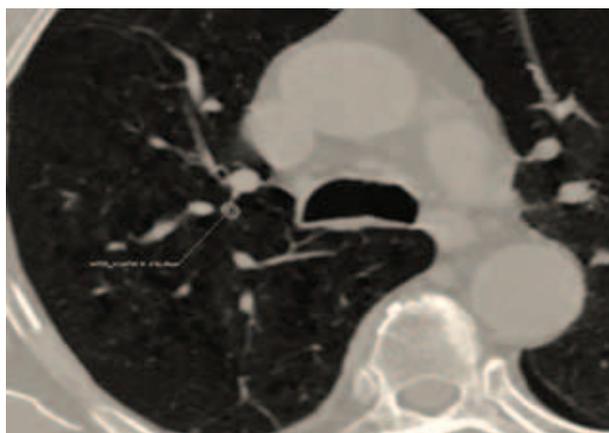


Рис. 2. Данные компьютерной томографии больного М. (крупные бронхи прослеживаются отчетливо, сужение просвета, утолщение стенки периферических бронхов в обоих легких)

куторно – легочный звук с коробочным оттенком. Кожные покровы телесного цвета, чистые, цианоза нет. Аускультативно: в легких дыхание везикулярное ослабленное. Выслушиваются низкотональные сухие хрипы по всем полям, усиливающиеся при форсированном дыхании, выдох удлиннен более шести секунд.

Тоны сердца ритмичные, приглушены, перкуторно границы сердца расширены влево до срединно-ключичной линии. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту, артериальное давление (АД) – 140/85 мм рт. ст. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в минуту. Сатурация периферической крови (SaO<sub>2</sub>) – 96%. Периферических отеков нет.

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, пациент заполнил опросники по оценке текущих симптомов CAT – 21 балл, Modified Medical Research Council (mMRC) – 2 (значительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента). Согласно тесту шестиминутной ходьбы (6МШП), пройденное расстояние составило 350 м.

С учетом повышенного уровня IgE в анамнезе у пациента исследован уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) – 54 ppb, что указывало на аллергическое или эозинофильное воспаление респираторного тракта. Данные спирометрии (табл. 1) свидетельствовали об умеренных обструктивных нарушениях вентиляционной способности легких. Бронхолитическая проба отрицательная (прирост ОФВ<sub>1</sub> – 75 мл), для обратимой бронхиальной обструкции прирост ОФВ<sub>1</sub> должен быть более 200 мл, или 12%.

Согласно критериям комплексной оценки ХОБЛ, высокая выраженность симптомов (CAT > 10 баллов и mMRC > 1) и высокий риск развития обострений (за последние 12 месяцев одна госпитализация или два амбулаторных обострения) позволили причислить пациента к группе D (по Международным рекомендациям GOLD 2017 г.) [3]. Диагноз на приеме: ХОБЛ, среднетяжелое течение (ОФВ<sub>1</sub> 57% должного), выраженные симптомы (CAT – 21 балл, MRC – 2), эмфизематозный

фенотип, высокий риск обострений (GOLD D). ДН I. Аллергический ринит. Остеопороз (?). Поясничная дорсопатия.

Рекомендованы: консультация аллерголога, повторное исследование IgE, клинический анализ крови, определение минеральной плотности кости, проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии с доплеровским исследованием, рентгенкомпьютерной томографии органов грудной клетки (ОГК). Рекомендовано бросить курить. Назначены:

- ежедневная физическая активность (не менее 5 тыс. шагов);
- вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа;
- тиотропия бромид/олодатерол 2,5/2,5 мкг один раз в сутки постоянно;
- флутиказона фуоат 50 мкг один раз в сутки в оба носовых хода.

Повторный осмотр – через три месяца.

На следующий прием пациент явился через 10,5 месяца (21 июня 2016 г.). Жалоб активно не предъявлял. Отмечал исчезновение хрипов в горизонтальном положении. Вернулся к велосипедным прогулкам, несколько снизил интенсивность курения (до 10 сигарет в сутки).

Кашель отмечал по утрам, иногда вечером перед сном, мокрота скудная, оставалась заложенность носа, отделяемого не было.

Ревматолог диагностировал остеопороз с патологическими переломами. При объективном осмотре 21 июня 2016 г.: рост – 187 см, вес – 86 кг, ИМТ – 25 кг/м<sup>2</sup>. Грудная клетка эмфизематозная, перкуторно – легочный звук с коробочным оттенком. Кожные покровы телесного цвета, чистые, цианоза нет. Аускультативно: в легких дыхание везикулярное ослабленное, выдох удлиннен. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 80 в минуту. АД – 130/85 мм рт. ст. ЧДД – 18 в минуту. В покое SaO<sub>2</sub> – 96%, при незначительной физической нагрузке – 93%. Периферических отеков нет. CAT – 15 баллов, mMRC – 1, 6МШП – 420 м. NOex – 64 ppb.

Таким образом, наблюдалась положительная динамика в виде умень-

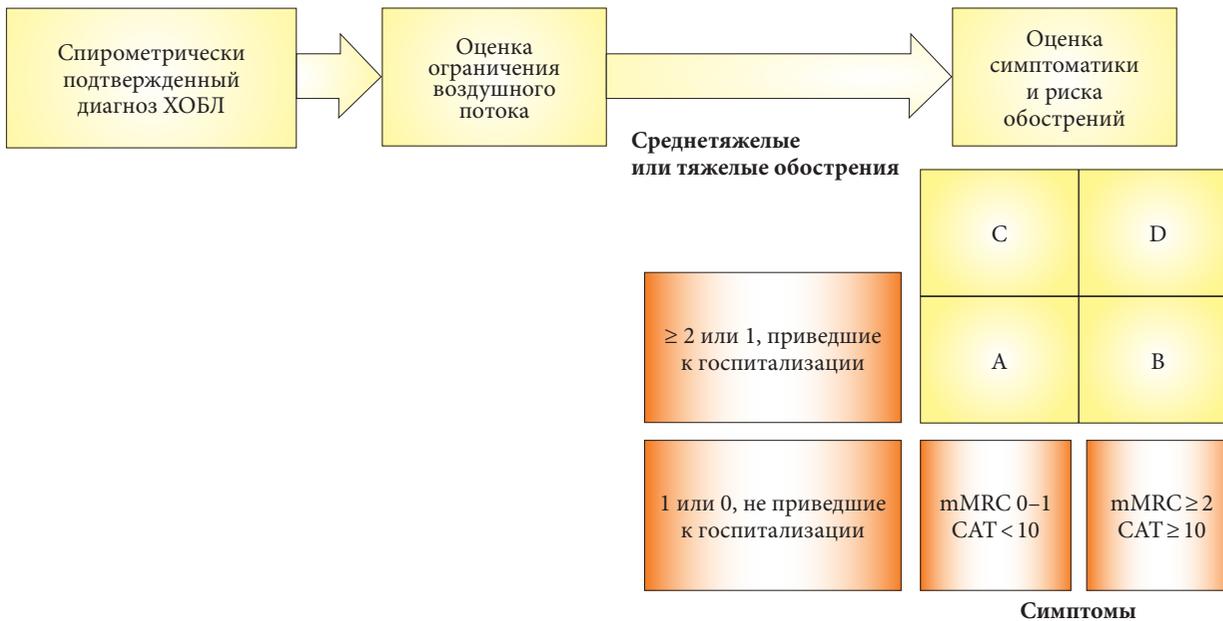


Рис. 3. Классификация ХОБЛ по критериям ABCD GOLD-2017

шения показателей оценки текущих симптомов САТ и ММРС, однако по САТ еще имело место умеренное влияние ХОБЛ. Кроме того, отмечались увеличение толерантности к физической нагрузке, по данным 6МШП, но на фоне нагрузки снижалась сатурация. Повышенным оставался уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе.

В лабораторных данных (табл. 2) обращали на себя внимание эозинофилия (около 400 кл/мл), повышение уровня С-реактивного белка (более 5 мг/л), что говорило о системной воспалительной реакции, повышенный уровень IgE – признак атопии. Повторное функциональное обследование показало небольшую положительную динамику, бронхолитический тест – отрицательный (табл. 1).

Данные компьютерной томографии (КТ) ОГК: центрилобулярная эмфизема легких. Единичные участки субплеврального уплотнения в правом легком. Пневмофиброзные тяжи в нижних отделах обоих легких. Признаки легочной гипертензии. Атеросклероз аорты. Клиновидная деформация Th7-8 (рис. 1 и 2).

Таким образом, с помощью КТ был уточнен смешанный фенотип ХОБЛ (эмфизематозный и бронхитический).

ЭКГ: ритм синусовый, 72 в минуту, признаки систолической перегрузки левого желудочка.

Эхокардиография: аорта уплотнена, не расширена. Клапанного поражения нет. Миокард нормальной толщины, эхогенность однородная, зон гипокинеза не выявлено. Систолическая функция левого желудочка сохранена, бивентрикулярная диастолическая дисфункция первого типа. ДКГ-признаки легочной гипертензии 1-й степени. Перикард не изменен. Расчетное давление в легочной артерии – 42 мм рт. ст.

Врач, назначая терапию такому больному, должен ответить на ряд вопросов:

- ✓ каков риск обострений на фоне текущей терапии;
- ✓ следует ли менять схему лечения;
- ✓ если требуются изменения в схеме лечения, что предпочесть;
- ✓ каков объем сопутствующей терапии?

В соответствии с рекомендациями GOLD-2017 (рис. 3), пациент может быть отнесен к группе B GOLD.

Хотя пациент за истекший период не сообщал об обострениях, ему было предложено заполнить опросник для ретроспективного выявления обострений, разработанный экспертным советом Российского респираторного общества (рис. 4) [9].

Согласно опроснику, за истекший период пациент отмечал три амбулаторных обострения (легкой степени). Следовательно, пациент относится к категории D (GOLD-2017). Объем терапии у больных, относящихся к данной категории, базируется на двойной бронходилатирующей терапии с возможностью добавления ИГКС при недостаточной эффективности стартовой терапии.

Диагноз при осмотре: ХОБЛ, среднетяжелая, с выраженными симптомами, частыми обострениями, смешанный фенотип (бронхитический и эмфизематозный) (GOLD D). ДН I. Легочная гипертензия. Аллергический ринит. Гиперхолестеринемия. Остеопороз с патологическими переломами. Гипериммуноглобулинемия E. В данном случае следовало исключить сопутствующую бронхиальную астму, поскольку имели место атопия и эозинофилия. Астма должна быть заподозрена с учетом истории заболевания в случае:

- значительной variability симптомов и повторно определяемого ОФV<sub>1</sub>;
- прироста ОФV<sub>1</sub> ≥ 400 мл или +15% при пробе с бронхолитиками либо прироста ОФV<sub>1</sub> ≥ 400 мл или +15% на фоне приема преднизолона (30 мг/сут) в течение двух недель.



Таблица 3. Сравнительные данные исследования функции легких

Показатель	До лечения (2015 г.) (% должного)	На фоне проводимой терапии (2017 г.) (% должного)	На фоне проводимой терапии (2018 г.) (% должного)
ОФВ <sub>1</sub> , л	2,1 (53)	2,60 (60)	2,72 (62)
ФЖЕЛ, л	3,72 (82)	4,1 (91)	4,12 (91,6)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,62	0,7	0,7
ПСВ, л/с	4,44 (51)	4,78 (58)	4,8 (59)

Примечание. ПСВ – пиковая скорость выдоха.

- Сколько было госпитализаций за последние 12 месяцев?
- Сколько было госпитализаций, связанных с ХОБЛ?
- Если не было госпитализаций, сколько было амбулаторных курсов лечения антибиотиками в связи с усилением кашля?  1
- Были ли эпизоды затяжной простуды? Сколько?  1
- Если не было госпитализаций, сколько было амбулаторных курсов приема пероральных ГКС?
- Если не было госпитализаций, сколько было амбулаторных курсов небулайзерной терапии ИГКС и/или бронхолитиками?
- Сколько было случаев, когда приходилось увеличивать ингаляцию короткодействующими бронхолитиками (облегчающими препаратами) два дня подряд или более?  2

Всего госпитализаций  Всего обострений без госпитализаций

Рис. 4. Опросник для ретроспективного выявления обострений за последние 12 месяцев



Примечание. ДДБА – длительно действующие бета-агонисты.  
ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты.

Рис. 5. Алгоритм терапии больных ХОБЛ

ХОБЛ исключается, если на фоне терапии нормализуются уровни ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких). Для диагностики сочетанной патологии ХОБЛ/астма необходимо наличие не менее трех признаков астмы, в том числе вариабельность, обратимость, отсутствие симптомов в период ремиссии [7]. Эозинофилия достаточно часто встречается у пациентов с ХОБЛ и служит маркером персистирующего воспаления бронхиального дерева, предиктором увеличения риска обострений у больных ХОБЛ, получающих бронхолитики без ИГКС, и показанием для назначения ИГКС. Причем эффективность терапии ИГКС в отношении влияния на обострения чаще наблюдается при уровне эозинофилов крови  $\geq 2\%$  [11]. Атопия у данного пациента была обусловлена аллергическим ринитом, диагностированным аллергологом.

Показано, что у каждого пятого пациента с ХОБЛ может наблюдаться атопия (по наличию в крови IgE). Подтверждение тому – результаты исследования EUROSCOP, в котором 18% пациентов с ХОБЛ имели атопию (без учета пациентов с астмой, ринитом и экземой) [12]. У пациента диагностирован остеопороз с патологическими переломами. Коморбидность при ХОБЛ весьма распространена, ассоциирована с ухудшением прогноза и системным воспалением, служащим предиктором будущих госпитализаций и неблагоприятного исхода. Поэтому, исходя из недостаточной эффективности, эозинофилии, коморбидности (аллергический ринит, остеопороз, гиперхолестеринемия), пациенту назначили будесонид/формотерол 320/9 мкг по одной ингаляции два раза в день, тиотропия бромид 2,5 мкг по две ингаляции утром. Проведено обучение технике ингаляций, добавлены аторвастатин 10 мг один раз в сутки с контролем уровня трансаминаз через три недели, интраназально флутиказона фураат 50 мкг однократно в оба носовых хода – три месяца, продолжено лечение остеопороза, назначенное ревматологом (бифосфонаты).



Выбор будесонида/формотерола обусловлен доказанной в клинических исследованиях эффективностью при фенотипе ХОБЛ с системной воспалительной реакцией [13–15]. Кроме того, будесонид/формотерол обладает наименьшими системными проявлениями и биодоступностью, что отмечалось во многих клинических исследованиях, показавших меньший риск развития пневмоний на фоне его применения по сравнению с другими ИГКС [12, 16, 17].

На следующем осмотре в апреле 2017 г. пациент отмечал, что впервые за долгие годы стал выполнять велосипедные прогулки по утрам, одышка при физической нагрузке уменьшилась, стал подниматься без отдыха на третий этаж. Кашель продуктивный, короткими эпизодами два-три раза в неделю. На приеме больной впервые за два года легко общался, был приветлив, с интересом заполнял опросники.

При объективном осмотре 17 апреля 2017 г. в легких дыхание жесткое, слегка ослабленное в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 68 в минуту, АД – 115/75 мм рт. ст., ЧДД – 18 в минуту. В покое и при физической нагрузке SaO<sub>2</sub> – 96%. MMRC – 1, САТ – 7 баллов, 6МШП – 460 м, NOex – 24 ppb. Сравнительные данные исследования функции легких представлены в табл. 3.

На фоне базисной терапии в течение месяца самочувствие улучшилось, уменьшились одышка и кашель. Показатели функции внешнего дыхания улучшились, однако сохранялись необратимые обструктивные нарушения, характерные для ХОБЛ. Пациент был отнесен к группе В. Это означало, что предпочтительна двойная бронходилатация.

Перед врачом возник вопрос о продолжении ИГКС-терапии. Алгоритм принятия решения врачом первичного звена представлен в российских рекомендациях «Хроническая обструктивная болезнь легких – 2016» (рис. 5).

Согласно рекомендациям, пациентам с легкими симптомами (именно к этой группе относился пациент после лечения) назначают ИГКС при эозинофильном типе воспаления.

Кроме того, наличие у пациента атопии и системного воспаления давало дополнительные основания для продолжения ИГКС-терапии.

Как продемонстрировал post-hoc анализ результатов исследования WISDOM, отмена ИГКС статистически значимо повышает частоту обострений у пациентов с ХОБЛ с исходным количеством эозинофилов в крови  $\geq 2\%$  [18].

Было принято решение продолжать ИГКС-терапию в течение 12 месяцев. Через 11 месяцев на диспансерном осмотре пациент жалоб активно не предъявлял, однако выяснилось, что за этот период больной дважды перенес инфекционное обострение ХОБЛ, по поводу чего принимал антибиотики. Нагрузка SaO<sub>2</sub> – 96%, MMRC – 1 балл, САТ – 8 балл, 6МШП – 450 м, NOex – 25 ppb, ОФВ<sub>1</sub> – 62%, эозинофилия крови – 142 кл/мл.

У пациента сохранялся риск обострений (два амбулаторных обострения) при достаточно стабильном управлении симптомами, что требовало продолжения ИГКС-терапии. Однако имелся риск побочного действия ИГКС – обострения носили инфекционный характер. Поэтому было принято решение о смене молекулы ИГКС и уменьшении дозы ИГКС. Оптимальным при ХОБЛ является экстрамелкодисперсный аэрозоль беклометазон/формотерол (Фостер, 100/6 мкг) – две дозы два раза в сутки. Показано, что Фостер

обеспечивает достоверное снижение количества обострений, сопоставимое с таковым при применении в два раза меньшей суточной дозы будесонида/формотерола [19]. Это обеспечивается за счет экстрамелкодисперсной фракции аэрозоля и системы доставки Модулит, позволяющей доставлять в малые дыхательные пути до 34% ингалируемой дозы [20].

В феврале 2019 г. на очередном осмотре пациент сообщил, что за прошедший год обострений заболевания не отмечалось, физическая активность неограниченна.

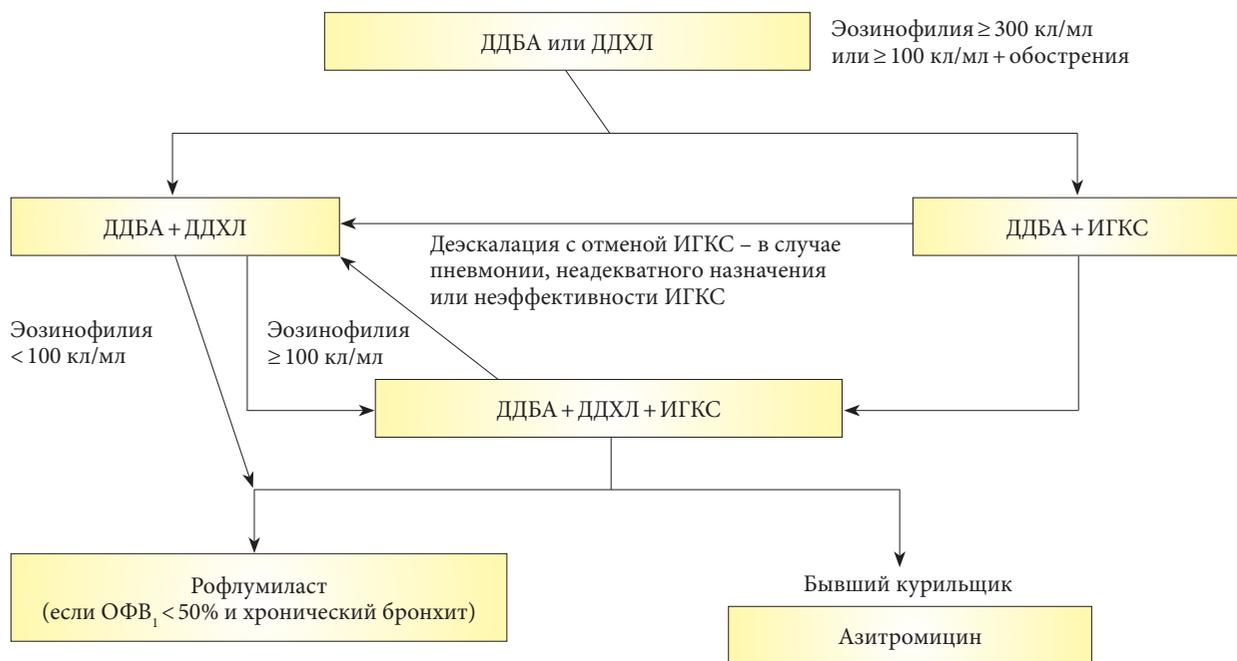
Таким образом, после детального обследования открылись перспективы в отношении деэскалации терапии ИГКС у данного пациента, что полностью соответствует концепции GOLD-2019 (рис. 6 и 7) [21].

## Выводы

В настоящее время в арсенале врача амбулаторного звена имеются достаточно эффективные инструменты для выбора персонализированных программ диспансерного наблюдения больных ХОБЛ. В зависимости от течения болезни, выраженности симптоматики, наличия или отсутствия обострений, степени снижения дыхательной функции пациенту могут назначаться те или иные препараты из имеющихся на фармрынке. В целях предотвращения развития повторных обострений и снижения темпов прогрессирования ХОБЛ к схеме лечения могут добавляться



Рис. 6. Цикл управления ХОБЛ (GOLD-2019)



Примечание. ДДХЛ – длительно действующие М-холинолитики.

Рис. 7. Алгоритм действия врача в случае преобладания признака обострения в клинической картине ХОБЛ (GOLD-2019)

ИГКС-содержащие лекарственные препараты, обеспечивающие дополнительные положительные эффекты. Опубликованный в начале 2019 г. международный консенсус GOLD-2019 содержит алгоритм выбора терапии ХОБЛ для пациентов, не демонстрирующих достаточного эффекта от ранее использованного лечения. Эскалация терапии с добавлением второго, третьего или последующих лекарственных препаратов рассматривается как логичное решение, поддерживаемое обширной доказательной базой. Однако до принятия решения об интенсификации терапии следует рассмотреть возможность смены системы доставки ингаляционного препарата или используемой молекулы

бронходилататора или ИГКС, с подбором такого препарата, который будет максимально соответствовать потребностям пациента. Эффективность такого подхода продемонстрирована на примере пациента с ХОБЛ, характеризующейся обширной симптоматикой и частыми обострениями. Эскалация терапии до уровня назначения комбинации будесонида и формотерола привела к улучшению состояния пациента, но для предотвращения обострения потребовалась смена устройства доставки на дозированный аэрозольный ингалятор, создающий экстрамелкодисперсные частицы. Аэрозоль, характеризующийся средним аэродинамическим диаметром частиц менее 2 мкм,

в значительной мере проникает в малые дыхательные пути, являющиеся основным местом патологического процесса при ХОБЛ, и оказывает терапевтическое воздействие при достоверно более низкой стероидной нагрузке, что увеличивает эффективность терапии и снижает риск развития местных нежелательных эффектов, в том числе таких значимых для пациентов с ХОБЛ, как пневмония.

Алгоритм ведения пациентов (GOLD-2019), предусматривающий смену ингалятора или молекулы ИГКС или бронходилататора перед эскалацией терапии, доказал свою эффективность и должен быть использован в широкой практической деятельности. 🌟

### Литература

1. Howcroft M., Walters E.H., Wood-Baker R., Walters J.A.E. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 12. CD005074.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD // content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf.
3. Прозорова Г.Г., Будневский А.В., Волкорезов И.А., Пащикова О.В. Системный подход к оценке особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных остеопорозом // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9. № 2. С. 321–326.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. № 3. С. 15–54.

 Chiesi



Адрес: 000 «Хьези Фармасьютикалс»  
127015, Москва ул. Вятская, д. 27 стр. 13  
Тел.: (495) 967-12-12, Факс: (495) 967-9271

1. Pavesi M, W. Devaldez A, Viti C, et al. Lung deposition of 500/100mcg BFA BMD in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012; 25(3): 157-68. 2. Passaro M, Expert R, Jorbar M, et al. 2008; 21(6): 366-3. Адаев С.Н., Айсенов Э.В., Абдиев И.В., Белюсский А.С., Гелле И.А., Илюков М.В., Кыдыржан Н.В., Менашев И.М., Омаренко С.И., Степняк И.Э., Фасрахан Э.С., Шенниев Е.И. Современная классификация по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли макрофагальных ингибиторов в дозе-форма. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 20-36. 4. Tezzano G., Scarpellini G., et al. 2012. A real prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *J Respir Med*. 2012; 12(12)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД  
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Фостер®

лучшая эффективность  
при меньшей стероидной нагрузке<sup>1,2</sup>

## Достигает

всех отделов  
бронхиального дерева<sup>1</sup>

## Лечит

бронхиальную астму и ХОБЛ  
более эффективно даже  
у сложных категорий  
пациентов<sup>2, 3</sup>

## Превосходит

другие фиксированные  
комбинации ИКГС и ДДБА<sup>2,4</sup>

**В ОНЛС**  
с 2018 года



Состав:

Беклометазона дипропионат — 100 мкг,  
формотерола фумарат — 6 мкг



**ФОСТЕР**  
Достигает. Лечит. Превосходит



5. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 970–976.
6. Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т., Трибунцева Л.В., Гулин А.В. Комплексная реабилитация больных с хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник Авиценны*. 2015. № 2 (63). С. 96–100.
7. Barnes N., Calverley P.M., Kaplan A., Rabe K.F. Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey // *BMC Pulm. Med.* 2013. Vol. 13. ID 54.
8. Agustí A., Calverley P.M., Decramer M. et al. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2014. Vol. 1. № 2. P. 166–184.
9. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В. и др. Актуальность применения опросников для врачей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений (заключение совета экспертов Приволжского, Центрального и Южного федеральных округов России) // *Вестник современной клинической медицины*. 2017. Т. 10. № 5. С. 79–89.
10. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению // *Практическая пульмонология*. 2016. № 3. С. 20–25.
11. Bafadhel M., Davies L., Calverley P.M. et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 789–791.
12. Fattahi F., ten Hacken N.H., Löfdahl C.G. et al. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study // *Respir. Res.* 2013. Vol. 14. ID 10.
13. Lee S.D., Xie C.M., Yunus F. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: a randomized, multicentre study in East Asia // *Respirology*. 2016. Vol. 21. № 1. P. 119–127.
14. Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients // *Respir. Med.* 2005. Vol. 99. № 12. P. 1494–1500.
15. Ställberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. ID 11.
16. Dalby C., Polanowski T., Larsson T. et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. ID 104.
17. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. ID 59.
18. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. № 5. P. 390–398.
19. Calverley P.M., Kuna P., Monsó E. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 12. P. 1858–1868.
20. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 137–148.
21. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD), 2019 // [goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/12/wms](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/12/wms).

### Experience of Managing a Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Frequent Exacerbations

G.G. Prozorova, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, S.I. Ovcharenko, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>, L.V. Tribuntseva<sup>1</sup>, PhD, O.V. Fateyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Additional Professional Education of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Galina G. Prozorova, [prozorovagg@gmail.com](mailto:prozorovagg@gmail.com)

*The article presents a modern view of the problem of COPD in the framework of dynamic observation of the patient's physician/primary health care, presents algorithms, diagnostic and therapeutic measures required in a personalized assessment of comorbid of the patient, the rationale for the use of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease by analysis of actual clinical cases.*

**Key words:** pulmonology, chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes of the disease, inhalation glucocorticosteroids, long-acting M-cholinolytic

## III Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии с международным участием



16-17 мая 2019 года, Москва  
Центр международной торговли

### В конгрессе примут участие:

- **Финбарр Мартин**, президент Европейского общества гериатрической медицины;
- **Цви Дволяцкий**, президент Израильского гериатрического общества;
- **Манфред Хубер**, координатор программы «Здоровое старение, инвалидность и длительный уход» Европейского регионального бюро ВОЗ;
- **Йос де Блок**, глава компании по уходу за пожилыми людьми Vuurtzorg (Нидерланды);
- **Татьяна Яковлева**, первый заместитель министра здравоохранения РФ;
- **Ольга Ткачева**, главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России;
- **Сергей Лукьянов**, ректор РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и другие эксперты.

### Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров»;
- ОСП - Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

В программе будут представлены современные достижения в области геронтологии и гериатрии, подняты вопросы организации гериатрической службы в разных странах, в формате интерактивных дискуссий будут обсуждаться новые научные данные и клинические аспекты ведения пациентов пожилого возраста. Будет представлен международный опыт профилактики и лечения деменции, подняты темы эйджизма, полипрагмазии, телемедицины, сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста и другие. Впервые будут затронуты вопросы питания в гериатрии.

### При поддержке:

- Европейского общества гериатрической медицины (European Geriatric Medicine Society);
- The International Society for Vascular Health (ISVH);
- Благотворительного фонда Елены и Геннадия Тимченко.



<sup>1</sup> Российская  
медицинская  
академия  
непрерывного  
профессионального  
образования

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
пульмонологии  
ФМБА России

# Поллиноз: выбор антигистаминного препарата

Е.П. Терехова, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.М. Ненашева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
Г.Л. Осипова, д.м.н.<sup>2</sup>, Д.В. Терехов, к.м.н.<sup>2</sup>

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

Для цитирования: Терехова Е.П., Ненашева Н.М., Осипова Г.Л., Терехов Д.В. Поллиноз: выбор антигистаминного препарата // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 15. С. 34–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-15-34-45

*Рассматриваются вопросы распространенности поллиноза, его иммунологические механизмы, клинические проявления, современные методы диагностики и терапии. В частности, проанализированы преимущества обратных агонистов гистамина у пациентов с сезонной аллергией. Одним из представителей данного класса препаратов является эбастин. В ряде исследований доказано, что эбастин обладает высокой эффективностью в отношении купирования симптомов сезонного аллергического риноконъюнктивита, хорошо переносится и улучшает качество жизни больных.*

**Ключевые слова:** поллиноз, аллергический ринит, конъюнктивит, антигистаминные препараты, эбастин

## Введение

Сезонная аллергия, обусловленная пылью растений, признана одним из самых распространенных аллергических заболеваний. К сожалению, согласно результатам многочисленных эпидемиологических исследований, частота встречаемости пыльцевой аллергии как среди взрослых, так и среди детей неуклонно возрастает [1, 2]. В настоящее время для содействия активному и здоровому старению подчеркивается важность ранней диагностики и лечения аллергических заболеваний. Необходимо отметить, что

возможность оптимально лечить и контролировать хронические респираторные заболевания также расширилась благодаря учебным онлайн-программам для пациентов и мобильным медицинским инструментам [3].

Поллиноз (пыльцевая аллергия, сенная лихорадка) – заболевание, в основе которого лежит аллергическая реакция немедленного типа. Оно характеризуется острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кожи. Реже в процесс вовлекаются пищеварительная, сердечно-сосудистая, мочеполо-

вая и нервная системы. Развитие заболевания по времени совпадает с пылением определенных растений, поэтому характеризуется сезонностью и повторяемостью.

Поллиноз относят к генетически детерминированным патологиям. Однако наследуется не само заболевание, а предрасположенность к атопии.

По данным разных исследователей, наследственная предрасположенность выявляется у 60% пациентов. Дебют патологии часто приходится на дошкольный и школьный возраст [4].

Поллиноз не является тяжелым заболеванием, однако способен существенно снизить качество жизни больных. В частности, он нередко становится причиной нарушения сна, снижения учебной и профессиональной деятельности. Кроме того, патология ассоциируется со значительными финансовыми затратами.

## Экскурс в историю

Заболевание, напоминающее поллиноз, впервые было описано в трудах классика античной медицины Клавдия Галена. Примерно через 100 лет Ян Баптист ван Гельмонт указал на сезонность



Таблица 1. Возможные варианты непереносимости родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов при поллинозе

Вид растений	Возможные аллергические реакции		
	пыльца, листья, стебли растений	растительные пищевые продукты	лекарственные средства растительного происхождения
Деревья	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Березовый сок, яблоки, груши, киви, черешня, сливы, персики, абрикосы, вишня, маслины, оливки, фундук, грецкие орехи, миндаль, морковь, зелень и специи (сельдерей, укроп, карри, анис, тмин, лук), картофель, помидоры, огурцы	Березовый лист, березовые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковые травы	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Пиво, квас, кукуруза, арахис, бобовые, крупяные каши, макаронные изделия, хлеб и хлебобулочные изделия, другие продукты из злаков или продукты, в состав которых входит их мука, клубника, земляника, цитрусовые, щавель	Все злаковые травы
Сорные травы	Лебеда, амброзия, георгин, маргаритки, одуванчик, хризантема, василек, подсолнечник и др.	Подсолнечное масло и халва, майонез, горчица, цикорий, напитки, приготовленные с использованием полыни (вермуты, бальзамы), бахчевые культуры, зелень и специи (сельдерей, укроп, тмин, петрушка, карри, перец, анис, мускатный орех, корица, имбирь и кориандр), морковь, чеснок, цитрусовые, бананы, свекла, шпинат, киви, манго, морковь, помидоры, горох, лесной орех, арахис	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда, тысячелистник, пижма, подорожник и др.

возникновения астмы, связанной, возможно, с воздействием пыльцы растений. Только в 1819 г. английский врач Дж. Босток сделал официальное сообщение в Лондонском медико-хирургическом обществе, изложив историю собственной болезни, которую назвал сенной лихорадкой. В 1873 г. английский врач Ч. Блэкли, который также страдал сенной лихорадкой, дал исчерпывающее описание клинической болезни. Если ранее причиной болезни считали пыль, инсоляцию, запах цветущих растений, то Ч. Блэкли представил убедительные доказательства, что сенная лихорадка обусловлена именно пыльцой растений. На основании результатов его экспериментов были разработаны кожные и провокационные тесты. Впервые в России о сезонной аллергии сообщил в 1889 г. Л. Силич на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге. Кроме того, он представил данные о распространенности пыльцевой аллергии и изменении интенсивности симптомов в зависимости от погоды [5].

### Эпидемиология

Распространенность поллиноза и спектр причинно-значимых аллергенов зависят от многих факторов: географических, климатических, агрокультуры, аллергенности растений, степени загрязнения

окружающей среды и т.д. [6]. Так, в европейских странах встречаемость поллиноза превышает 40% [7], в разных регионах России колеблется от 12,7 до 24,0% [8]. Наиболее часто первые симптомы появляются в возрасте от восьми до 20 лет. Однако заболевание может развиваться и у детей раннего возраста, и у лиц старших возрастных групп [9]. Среди горожан заболеваемость в четыре – шесть раз выше, чем среди жителей сельской местности [5].

### Этиология

Из нескольких тысяч растений только 50 могут стать причиной поллиноза. Пыльца ветроопыляемых растений должна быть легкой и летучей, небольших размеров (от 20 до 35 мкм), обладать выраженной антигенной активностью. Растения, имеющие яркую окраску и приятный запах, а также опыляемые насекомыми, редко вызывают аллергию. Немаловажное значение также имеет концентрация пыльцы в воздухе – от десяти до 50 зерен в 1 м<sup>3</sup> [9].

В Европейской и средней полосе России выделяют три периода поллиноза:

- весенний – с середины апреля до конца мая, связан с пылением деревьев (березы, дуба, орешника, ольхи, клена, ясеня, платана, вяза, тополя);

- летний – с начала июня до конца июля, обусловлен пылением луговых злаковых трав (тимофеевки, овсяницы луговой, ежи сборной, пырея, мятлики лугового, костера, лисохвоста, райграса), культивируемых злаков (ржи, пшеницы, кукурузы);
- летне-осенний – с конца июля до конца сентября, ассоциируется с цветением сорных трав (полыни, лебеды, амброзии, подсолнечника).

Указанные сроки могут сдвигаться на семь – десять дней в зависимости от метеорологических условий. Степень выраженности симптомов зависит не только от количества зерен пыльцы в воздухе, но и от индивидуальной реактивности пациентов [10]. Пыльца растений имеет сложный антигенный состав и может содержать от пяти до десяти аллергенных компонентов. При этом антигенные белки могут присутствовать как в пыльце, так и в других частях растения (семенах, листьях, стеблях, плодах). Это обуславливает непереносимость пациентами с поллинозом препаратов растительного происхождения и развитие перекрестной пищевой аллергии (табл. 1) [7].

### Патогенез

Развитие поллиноза представляет собой классический пример немедленной аллергической реак-

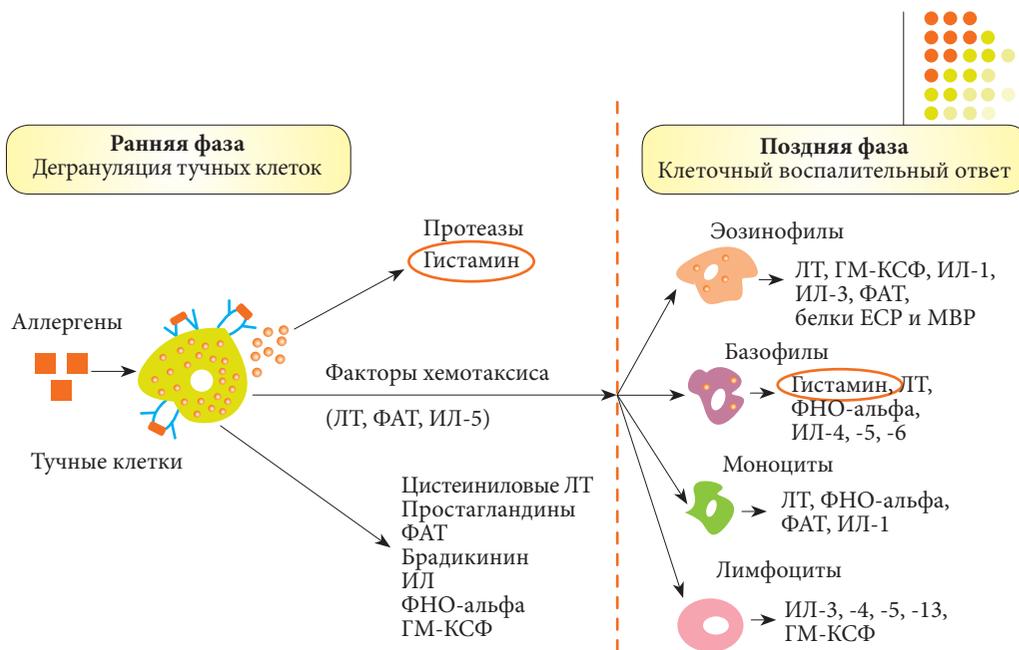


Рис. 1. Патогенез аллергического риноконъюнктивита

ции, обусловленной иммуноглобулином (Ig) E. Механизм развития аллергического риноконъюнктивита представлен на рис. 1. Главными участниками аллергического воспаления, обусловленного взаимодействием аллергена со специфическими IgE-антителами, в слизистой оболочке носа, бронхиального дерева, конъюнктивы являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Аллергенспецифические IgE-антитела, образуемые в избытке при контакте с аллергеном у склонных к атопии лиц, фиксируются на высокоаффинных рецепторах к ним, представленных на тучных клетках. Это приводит к сенсибилизации слизистой оболочки носа и конъюнктивы. Последующий контакт с аллергеном и связывание его с фиксированными на тучных клетках IgE-антителами способствуют активации тучных клеток и секреции медиаторов аллергического воспаления: гистамина, триптазы, простагландина, брадикинина, цистеиниловых лейкотриенов (ЛТ) С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, фактора активации тромбоцитов (ФАТ), фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, колони-

стимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ). Воздействие медиаторов на эндотелиальные клетки сосудов и нерорецепторы слизистой оболочки носа, конъюнктивы приводит к разворачиванию клинической симптоматики поллиноза: зуду, чиханию, ринорее, заложенности носа, слезотечению, гиперемии конъюнктивы. Через шесть – восемь часов после ранней фазы аллергического ответа развивается поздняя фаза (клеточный воспалительный ответ). Для нее не требуется дополнительного контакта с аллергеном. Высвобождаемые в процессе активации тучных клеток хемотаксические медиаторы (ЛТ, ФАТ, интерлейкин (ИЛ) 5) способствуют аккумуляции в очаге аллергического воспаления эозинофильных лейкоцитов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов. Их локальная активация приводит к формированию поздней фазы аллергической реакции, основными признаками которой являются отек и инфильтрация слизистой оболочки, а также повреждение эпителия. Клинически это выражается затруднением носового дыхания, вызванным прежде всего заложенностью, а также назаль-

ной и окулярной гиперреактивностью.

Гистамин активно участвует в формировании как ранней, так и поздней фазы аллергической реакции, обуславливая подавляющее большинство клинических проявлений поллиноза. Будучи важнейшим медиатором аллергической реакции немедленного типа, он обладает широким спектром биологических эффектов. Его действие реализуется за счет активации клеточных поверхностных специфических H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-рецепторов. Так, в результате активации H<sub>1</sub>-рецепторов повышается проницаемость сосудов, отмечаются отек, гиперсекреция, спазм гладкой мускулатуры. Именно эти эффекты гистамина блокируются антигистаминными препаратами [11].

### Клинические проявления

Для поллиноза характерно острое и рецидивирующее течение. Как отмечалось ранее, тяжесть сезонного обострения зависит от концентрации пыльцы в воздухе, длительности пыльцевого сезона и индивидуальной чувствительности пациентов.

Среди особенностей поллиноза выделяют:

- ✓ связь с периодом цветения растений;
- ✓ связь с пребыванием в определенной местности;
- ✓ сочетание с аллергией на препараты растительного происхождения;
- ✓ сочетание с перекрестной пищевой аллергией;
- ✓ зависимость течения от погоды (обострение симптомов в сухую, солнечную, ветреную погоду и облегчение в сырую, дождливую погоду, что обусловлено снижением концентрации пыльцы в воздухе);
- ✓ в период обострения развитие синдрома синергичной аллергии (клинические проявления возникают на аллергены, на которые пациенты реагируют вне сезона пыления);
- ✓ в период палинации обострение хронических заболеваний



(ишемической болезни сердца, язвенной болезни и др.);

- ✓ асептичность (если не присоединится вторичная инфекция);
- ✓ приступообразность (наиболее выраженные проявления в утренние и дневные часы, когда в воздухе находится максимальное количество пыльцы).

К наиболее частым проявлениям поллиноза относят аллергический ринит (АР) – 95–98% случаев, аллергический конъюнктивит (АК) – 91–95%, бронхиальную астму (БА) – 30–40% больных [5]. В ряде исследований было доказано, что симптомы со стороны органов зрения повышают роль ринита как провоцирующего фактора развития бронхиальной астмы и влияют на дневную активность у детей [12].

Типичным проявлением поллиноза является риноконъюнктивальный синдром: зуд и покраснение глаз, ощущение инородного тела в глазах, светобоязнь, слезотечение, в тяжелых случаях блефароспазм. Одновременно имеют место зуд в носу, носоглотке, ушных проходах, профузный насморк, приступы чихания, затруднение носового дыхания (чаще всего двустороннее, разной степени), гиперемия и мацерация кожи преддверия и крыльев носа, обонятельные расстройства, такие как anosmia или гипосмия. В аллергическое воспаление могут вовлекаться пазухи носа, носоглотка, слуховые трубы, гортань, обуславливая развитие синусита, евстахиита, фарингита, ларингита [13].

При прогрессирующем течении в среднем через три – пять лет от дебюта поллиноза может развиваться БА, для которой также характерна сезонность проявлений. В большинстве случаев БА сочетается с аллергическим риноконъюнктивитом, однако у 4% пациентов встречается как изолированный симптом поллиноза. Изолированная БА отличается тяжелым течением и формированием астматических статусов.

Около 20% пациентов, страдающих поллинозом, в сезон пыления причинно-значимых растений жалуются на головную боль, резкую слабость, повышенную утомляемость, потливость, озноб, гипертермию, нарушение сна (бессонницу или сонливость), раздражительность, плаксивость. Различные сочетания указанных симптомов составляют астенический синдром, обусловленный так называемой пыльцевой интоксикацией. Данные симптомы наблюдаются при тяжелом течении поллиноза и поддаются терапии глюкокортикостероидами (ГКС), антигистаминными препаратами [9, 13].

У некоторых пациентов отмечают кожные проявления аллергии: контактная крапивница, атопический дерматит и контактный дерматит. Контактная крапивница характеризуется четкой сезонностью, в редких случаях может быть единственным клиническим проявлением поллиноза. Контактный аллергический дерматит – редкое проявление поллиноза. Он может возникать на открытых участках кожи при контакте с листьями или стеблем растений. Проявляется в виде гиперемии с последующими везикулезными высыпаниями на пораженных участках.

Клиническими симптомами перекрестной реактивности являются синдром оральной аллергии, гастроинтестинальные симптомы, острая крапивница, ангиоотеки и анафилактический шок. Синдромом оральной аллергии страдают от 40 до 70% больных поллинозом. Пациенты жалуются на зуд, покалывание и отек губ, языка, неба, глотки, ощущение комка в горле при употреблении продуктов, содержащих перекрестно-реагирующие аллергены (табл. 1). Гастроинтестинальные симптомы встречаются реже. К таковым относятся тошнота, боль в животе, кишечная колика, рвота и диарея. Указанные реакции возможны и вне периода палинации. В ряде случаев они могут угрожать жизни пациентов. Это необходимо учитывать при ведении данной группы больных.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем носят функциональный характер

и не регистрируются вне периода цветения. К нарушениям сердечно-сосудистой системы, обусловленным пыльцевой аллергией, относятся тахикардия, приглушенные тоны сердца, систолический шум на верхушке, повышение артериального давления. Описаны также случаи пыльцевого аллергического миокардита.

Поражение урогенитального тракта (вульвовагинит, уретрит, цистит, нефрит) при поллинозе встречается крайне редко [5].

### Диагностика

Обследование пациентов с поллинозом включает:

- сбор аллергологического анамнеза (сезонность проявлений, зависимость от погодных условий, пребывания на улице, за городом, смены места жительства или климата в сезон клинических проявлений, непереносимость ряда пищевых продуктов, а также препаратов растительного происхождения, наследственная предрасположенность) [2, 6];
- осмотр для установления типичной клинической картины;
- выполнение передней риноскопии и эндоскопического исследования;
- проведение специфической аллергологической диагностики, включающей постановку кожных проб с аллергенами, определение специфических IgE-антител, выполнение назального провокационного теста со специфическими аллергенами.

Все методы специальной диагностики проводятся врачами аллергологами-иммунологами в специально оборудованных кабинетах. Кожные пробы (прик-тесты, скарификационные и внутрикожные) выполняют в фазе ремиссии аллергического заболевания, после отмены антигистаминных препаратов. Необходимо отметить, что такие пробы служат уникальным инструментом для определения причинно-значимых аллергенов при условии правильного выполнения и оценки результатов. В случае невозможности проведения



кожных проб, трудностей интерпретации их результатов, а также неудачи при попытке выявить «виновный» аллерген определяют специфические IgE в сыворотке крови.

Последние годы применяют молекулярную аллергодиагностику. Для ее проведения используют тест-систему ImmunoCAP, которая позволяет дифференцировать истинную аллергию от перекрестной реактивности.

Молекулярная аллергодиагностика признана диагностическим подходом третьей линии после сбора анамнеза (первая линия), выполнения кожных тестов с аллергенами и определения аллергенспецифических IgE (вторая линия). Она применяется, если методы первой и второй линии не позволяют установить точный диагноз.

Молекулярная аллергодиагностика играет важную роль в трех случаях:

- 1) при дифференциации истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности у полисенсibilизированных пациентов, что улучшает выявление причинных аллергенов;
- 2) оценке риска развития острых системных реакций, вместо слабых и местных при пищевой аллергии, что уменьшает необоснованное волнение пациента и необходимость проведения провокационных тестов с пищевыми аллергенами;
- 3) выявлении объективных критериев для назначения аллергенспецифической иммунотерапии и прогнозирования эффекта [14].

Результаты кожных и лабораторных тестов необходимо сопоставлять с симптомами заболевания, поскольку наличие сенсibilизации к аллергенам не всегда сопровождается клиническими проявлениями. В случае расхождения данных аллергологического анамнеза и результатов кожных проб проводят провокационные тесты с аллергенами (назальный, ингаляционный, конъюнктивальный) [15].

При диагностике поллиноза также целесообразны:

- ✓ выполнение передней риноскопии и/или эндоскопии, поз-

воляющей выявить патологию слизистой оболочки или отклонения в анатомическом строении носа (например, анатомическую патологию перегородки, гипертрофию аденоидов или носовой перегородки, носовые опухоли/травмы/инородные тела, полипы, гранулемы) [16, 17];

- ✓ проведение микроскопии мазка из полости носа; помогает подтвердить наличие эозинофилов, уровень которых при АР превышает 10% общего количества клеток;
- ✓ измерение назальной пиковой скорости вдоха, риноманометрия, тест «Дыхание с закрытым ртом» [18];
- ✓ проведение офтальмоскопии для оценки типичной картины АК – отечности век, гиперемии и отечности конъюнктив, в тяжелых случаях – блефароспазма, отделяемого скудного, чаще бесцветного, прозрачного, без патологических примесей (кровь, гной и др.) [19];
- ✓ выполнение рентгенографии придаточных пазух носа. В частности, может определяться пристеночное затемнение пазух носа, при длительном обострении – симметричное гомогенное затемнение верхнечелюстных пазух, реже решетчатого лабиринта и основных пазух;
- ✓ оценка сопутствующих заболеваний (астмы, синусита, ларингита, фарингита, хронического среднего отита, снижения слуха, головной боли);
- ✓ оценка качества жизни (влияние на учебу и работу, нарушение сна и социальной активности). Изменение качества жизни пациентов с пыльцевой аллергией анализируют с помощью специальных опросников для оценки качества жизни при риноконъюнктивитах (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) и аллергенспецифического нарушения работоспособности (Work Productivity and Activity Impairment Allergic Specific – WPAI-AS), Визуальной аналоговой шкалы [20, 21];
- ✓ изучение функции внешнего дыхания с помощью бронхо-

литического теста. У пациентов могут иметь место снижение объемных и скоростных показателей дыхания (объема форсированного выдоха за первую секунду маневра, пиковой скорости выдоха (ПСВ), мгновенных объемных скоростей), обратимость бронхиальной обструкции, что свидетельствует о наличии БА [21].

### Тактика ведения пациентов

Согласно концепции персонализированного подхода, план лечения аллергического заболевания следует обсуждать с пациентом. Обязательным условием при выборе тактики остается учет клинической формы и тяжести патологии, а также социальных, поведенческих и психологических аспектов, существенных для пациента.

Цель лечения – полный контроль над симптомами поллиноза. Его основными принципами являются:

- предотвращение или сокращение контакта с аллергенами и триггерами;
- обучение пациента;
- проведение аллергенспецифической иммунотерапии;
- применение фармакотерапии.

*Элиминационные мероприятия.*

Элиминация аллергенов уменьшает выраженность проявлений поллиноза и потребность в медикаментозном лечении. Так, при аллергии на пыльцу растений пациентам в сезон цветения рекомендуется:

- ✓ ограничить время пребывания на улице, особенно в сухую ветреную погоду в утренние часы;
- ✓ пользоваться очистителями воздуха, улавливающими пыльцу растений в помещении;
- ✓ менять климатическую зону;
- ✓ носить темные очки для уменьшения попадания пыльцы на слизистую оболочку глаз;
- ✓ по возвращении домой менять одежду, принимать душ.

Не рекомендуется:

- ✓ часто проветривать помещения на работе и дома, а также открывать окна машины, особенно в ранние утренние часы;



- ✓ выезжать за город или на природу;
- ✓ применять фитопрепараты, косметические средства растительного происхождения;
- ✓ проводить профилактические прививки и плановые оперативные вмешательства [9].

**Образовательные программы.** Доказано, что обучение пациентов способно изменить течение заболевания за счет улучшения контроля состояния и изменения образа жизни. Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах симптомов, доступных методах лечения. Необходимо также предоставить им информацию о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном. **Аллергенспецифическая иммунотерапия** является основным патогенетическим методом лечения аллергического риноконъюнктивита и атопической БА.

Иммунотерапия аллергенами представляет собой лечение возрастающими концентрациями и дозами аллергена, вводимого подкожно или сублингвально. Принципиальными ее преимуществами перед другими методами терапии являются способ-

ность видоизменять характер реагирования организма на аллерген, влиять на патогенез заболевания и, следовательно, на все патогенетические звенья аллергической реакции. На фоне такой терапии уменьшаются продолжительность обострений, выраженность симптомов, потребность как в базисных, так и в симптоматических препаратах. Влияя на течение заболевания, аллергенспецифическая иммунотерапия предотвращает переход его легких форм в более тяжелые и трансформацию аллергического ринита в БА, а также расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность. Необходимо отметить, что такое лечение должно проводиться только под наблюдением аллерголога и иммунолога [22].

**Фармакотерапия.** Для достижения контроля над заболеванием используют:

- системные и топические антигистаминные препараты;
- топические ГКС;
- стабилизаторы тучных клеток (интраназальные и интраокулярные кромоны);
- антилейкотриеновые препараты.

К симптоматическим препаратам относятся:

- топические и системные деконгестанты;
- интраназальные антихолинергические средства;
- системные ГКС.

Так как наиболее частым проявлением поллиноза является АР, считаем более целесообразным остановиться на лечении именно этого заболевания.

В последних международных рекомендательных документах по аллергическому риниту и его влиянию на астму (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA) и детской астме (Practical Allergology – PRACTALL) обоснован ступенчатый подход к достижению контроля над АР [23, 24]. При этом каждая из четырех ступеней предполагает назначение разных вариантов фармакотерапии в зависимости от выраженности симптомов АР (рис. 2) [23].

Ступенчатый подход к лечению заключается в увеличении объема терапии/переходе на ступень вверх (step-up) в отсутствие контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (step-down) в случае достижения, а также поддержания контроля над заболеванием.

## Иммунотерапия

### Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)

#### Фармакотерапия для контроля симптомов

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

#### Препараты скорой помощи

- Деконгестанты (интраназальные/пероральные)
  - Антихолинергики
- Пероральные ГКС

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

Рис. 2. Алгоритм поэтапного лечения аллергического ринита, основанный на контроле симптомов



Таблица 2. Классификация антигистаминных препаратов

Антигистаминные препараты	
седативные (первого поколения)	неседативные (второго поколения)
Дифенгидрамин	<i>Системные</i>
Клемастин	Лоратадин
Прометазин	Цетиризин
Мехитазин	Фексофенадин
Хлоропирамин	Эбастин
Диметинден	Дезлоратадин
Гидроксизин	Леводетиризин
Ципрогептадин	Рупатадин
Хифенадин	Биластин
Сехифенадин	<i>Топические</i>
	Левакабастин
	Азеластин
	Олопатадин

### Симптоматическая терапия

Как было отмечено ранее, для симптоматического лечения поллиноза применяют три группы препаратов.

**Интраназальные деконгестанты.** К ним относятся сосудосуживающие симпатомиметики (альфа-адренергические агонисты, например фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин). Эти препараты можно использовать в качестве симптоматических средств при АР в случае заложенности носа. Они не оказывают антиаллергического или противовоспалительного действия и не устраняют зуд, чихание и выделения из носа. Важный момент: интраназальные деконгестанты не следует использовать длительными курсами, поскольку у значительного числа пациентов уже через три дня от начала лечения развивается толерантность к препаратам данной группы и/или медикаментозный ринит [25]. Рекомендательный срок использования интраназальных деконгестантов – не более пяти – десяти дней [26].

**Интраназальные антихолинергические препараты.** Если ведущим симптомом АР является ринорея, следует рассмотреть возможность назначения ипратропия бромида – препарата антимускаринового ряда. Данный класс лекарственных средств малоэффективен в контроле чихания и заложенности носа [25], но высокоэффективен в контроле ринореи. Ипратропия бро-

мид не вызывает толерантности и при приеме в рекомендованных дозах редко способствует развитию местных нежелательных явлений. В целом побочные эффекты такой терапии минимальны. Препарат обладает аддитивным лечебным действием при одновременном использовании с пероральными антигистаминными препаратами и интраназальными ГКС без увеличения риска развития нежелательных реакций [27].

**Пероральные ГКС.** Это препараты «отчаяния», то есть крайняя мера. Их следует использовать непродолжительный период времени при невозможности купировать симптомы другими адекватными способами. Короткий прием пероральных ГКС способен разрешить тяжелые, не поддающиеся коррекции симптомы АР.

### Роль антигистаминных препаратов

Препаратами номер один для контроля аллергического воспаления признаны антигистаминные средства, или блокаторы  $H_1$ -рецепторов [28]. В таблице 2 представлена классификация антигистаминных препаратов.

Антигистаминные препараты первого поколения имеют целый ряд нежелательных побочных эффектов, обусловленных их низкой специфичностью к  $H_1$ -рецепторам (сухость слизистых, задержка мочи, тахикардия, повышение аппетита и др.), характеризуются короткой продолжительностью действия (требуется двух-четырёхкратное применение), липофильностью и высокой степенью прохождения через гематоэнцефалический барьер (выраженное седативное действие), развитием тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта). Их применение ограничено не только побочными эффектами, но и неблагоприятным, потенцирующим взаимодействием с алкоголем, психотропными и снотворными средствами. Кроме того, антигистаминные препараты первого поколения противопоказаны при сопутствующей БА.

Антигистаминные препараты второго поколения практически лишены седативного эффекта. Последний, как правило, не отличается от действия плацебо. Они не влияют на холинергические и адренергические рецепторы или это влияние незначительно. Данные препараты высокоэффективны в отношении купирования таких симптомов АР, как чихание, зуд, ринорея, и малоэффективны в отношении устранения заложенности носа и восстановления носового дыхания. При пероральном приеме антигистаминные препараты второго поколения также влияют на сопутствующие проявления аллергии: симптомы конъюнктивита, атопического дерматита или крапивницы, облегчают течение астмы.

В экспериментальных исследованиях выявлено, что спектр фармакологической активности антигистаминных препаратов второго поколения не ограничивается лишь связыванием с  $H_1$ -рецепторами. Они также подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, ЛТ), снижают экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1 и P-селектина) и некоторых цитокинов (ИЛ-4, -6, -8, -13, GM-CSF). Полученные данные позволяют предположить наличие у современных антигистаминных препаратов противовоспалительного эффекта, опосредованного даун-регуляцией, то есть снижением экспрессии транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа В и активирующий протеин 1, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [29].

Опыт применения антигистаминных препаратов второго поколения при АР (сезонном и круглогодичном) позволил определить основные требования к ним:

- ✓ высокая клиническая эффективность в отношении симптомов интермиттирующего и персистирующего АР;
- ✓ способность подавлять симптомы со стороны органов зрения;
- ✓ эффективность у детей и пожилых лиц;



- ✓ отсутствие тахифилаксии при длительном применении;
- ✓ отсутствие нежелательных побочных эффектов;
- ✓ улучшение качества жизни больных.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр антигистаминных препаратов второго поколения. Одним из наиболее изученных является эбастин (Эспа-Бастин®).

### Эбастин

Эбастин – селективный, длительно действующий обратный агонист  $H_1$ -рецепторов.

В отношении рассматриваемого препарата проведено более 100 сравнительных рандомизированных клинических исследований с общей продолжительностью лечения около 2 млн дней [30].

Эбастин был выведен на фармакологический рынок в 1990 г. На сегодняшний день он зарегистрирован для применения более чем в 80 странах.

Значимый терапевтический эффект эбастина наблюдается уже через час после приема. Антигистаминное действие сохраняется в течение 48 часов. При длительном приеме отмечается высокий уровень блокады периферических  $H_1$ -рецепторов без развития тахифилаксии.

После пятидневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется еще в течение 72 часов за счет действия активного метаболита.

Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 10 и 20 мг эбастина. Режим применения – один раз в день.

Важно подчеркнуть, что гибкость дозирования позволяет уменьшить симптомы заболевания именно тогда, когда это необходимо. Так, при увеличении концентрации пыльцы или нахождении пациента в зоне повышенного содержания аллергенов симптомы аллергии могут усилиться, поэтому дозу антигистаминного препарата можно увеличить с 10 до 20 мг, не опасаясь развития побочных эффектов.

Эбастин показан для лечения АР различной этиологии (сезонный

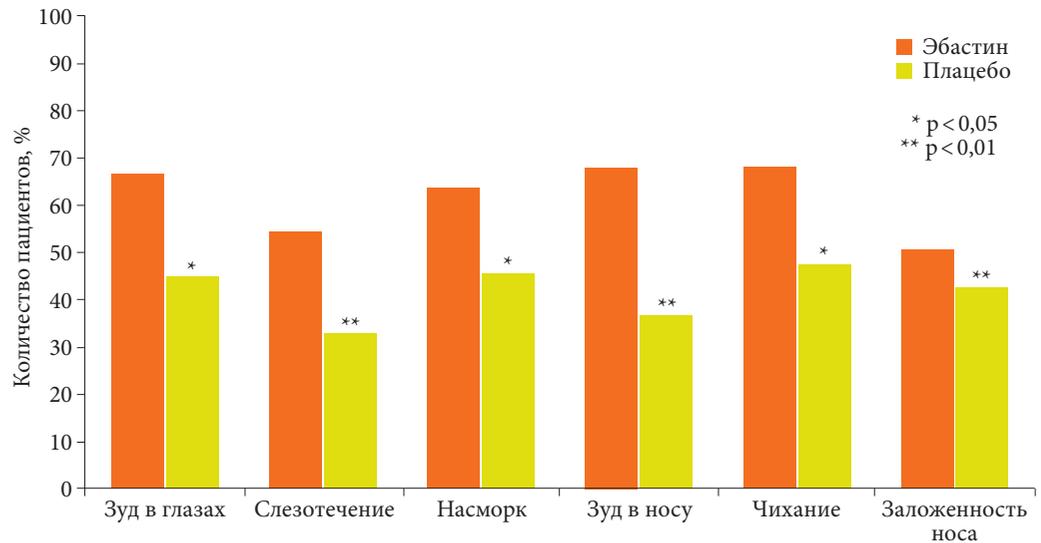


Рис. 3. Количество пациентов, у которых полностью нивелировались или значительно снизились симптомы аллергии

и/или круглогодичный), крапивницы у лиц старше 12 лет.

После перорального приема эбастин подвергается быстрому метаболизму системой цитохрома P450 (CYP) в активный метаболит каребастин. После однократного приема 20 мг препарата максимальная концентрация каребастина в плазме крови отмечается через один – три часа и составляет 157 нг/мл. Связывание с белками плазмы крови эбастина и каребастина достигает более 95%. Период полувыведения каребастина – от 15 до 19 часов, 66% препарата выводится в виде конъюгатов через почки. Прием пищи не оказывает влияния на его клинические эффекты. У пациентов пожилого возраста фармакокинетические показатели существенно не изменяются. Эритромицин и кетоконазол повышают концентрацию эбастина в сыворотке крови, поэтому не следует назначать эти препараты одновременно. Клинически значимого взаимодействия с теофиллином, непрямыми антикоагулянтами, циметидином, диазепамом, этанолом и этанолсодержащими препаратами не выявлено. В терапевтических дозах эбастин не влияет на способность к вождению транспортных средств и механизмов [31].

Помимо способности связываться с  $H_1$ -рецепторами было изучено влияние эбастина на другие медиа-

торы воспаления. Установлено, что эбастин ингибирует анти-IgE-обусловленное высвобождение простагландинов и лейкотриенов клетками назальных полипов, а также цитокинов ГМ-КСФ, ФНО и ИЛ-8. Эбастин редуцирует высвобождение ГМ-КСФ в назальном секрете, уменьшает назальную эозинофилию, количество эозинофилов в крови и уровень эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в плазме [32].

**Клиническая эффективность.** Согласно результатам клинических исследований, эбастин характеризуется высокой эффективностью при аллергическом риноконъюнктивите.

Терапевтический эффект эбастина при сезонном аллергическом рините оценивали в восьми исследованиях. Препарат оказался более эффективным, чем плацебо, в уменьшении симптомов сезонного АР [33–40].

Проведено двойное слепое сравнительное исследование эффективности эбастина и плацебо у пациентов с круглогодичным аллергическим риноконъюнктивитом. Число участников – 151. Активная субстанция – эбастин 10 мг. Показано, что эбастин наряду с улучшением назальных симптомов снижает выраженность проявлений конъюнктивита ( $p < 0,01$ ) (рис. 3) [41].

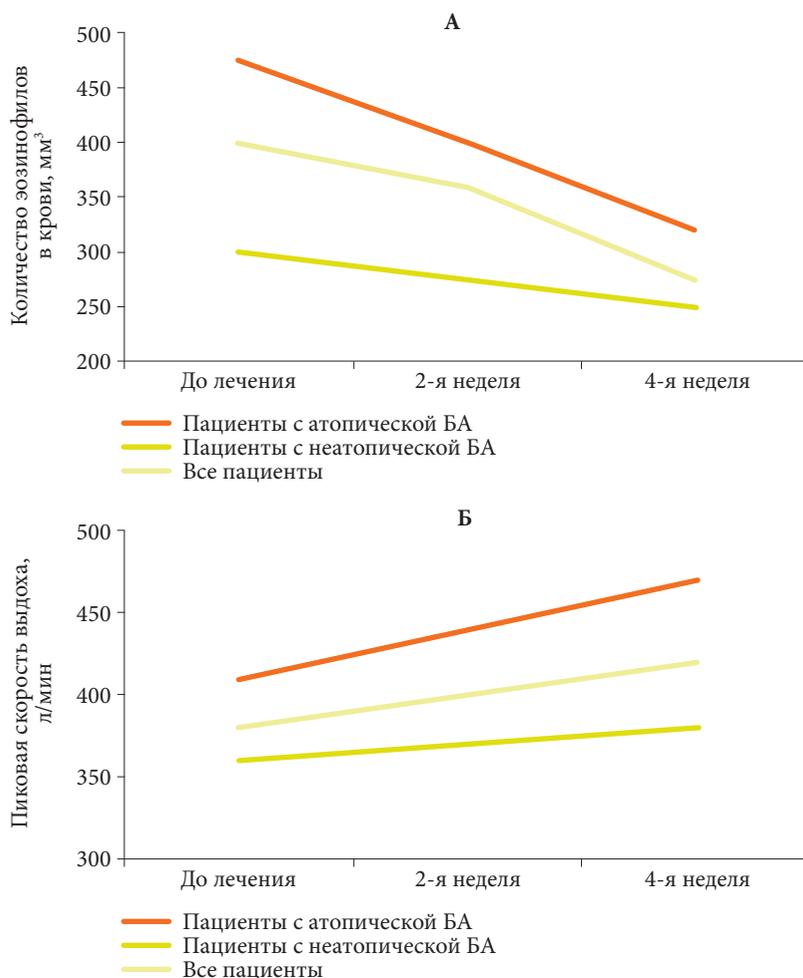


Рис. 4. Влияние эбастина на эозинофильное воспаление (А) и пиковую скорость выдоха (Б) у больных астмой

Для сравнения эффективности эбастина 10 мг, эбастина 20 мг и цетиризина 10 мг проведено двойное слепое исследование. Общее число пациентов с сезонным АР – 343. По эффективности эбастин в дозах 10 и 20 мг был сопоставим с цетиризином в дозе 10 мг, однако максимальный клинический эффект достигался быстрее при использовании 20 мг эбастина ( $p = 0,027$ ) [37].

Возможность двукратного увеличения дозы является одним из преимуществ эбастина перед другими антигистаминными препаратами второго поколения. Это подтверждают результаты метаанализа результатов четырех исследований, включавших 2089 больных, 749 из которых получали эбастин 20 мг, 739 – лората-

дин 10 мг, 601 – плацебо [42]. Так, эбастин в дозе 20 мг превосходил лоратадин по терапевтической эффективности при АР. Известно, что антигистаминные препараты недостаточно эффективны в отношении такого клинического симптома АР, как заложенность носа. Поскольку эбастин обладает противовоспалительным свойством, предположили, что он способен влиять и на этот симптом. Анализ результатов трех исследований продемонстрировал, что применение эбастина в дозе 20 мг у больных сезонным АР способствовало уменьшению не только ринореи, зуда и чихания, но и заложенности носа, что превосходило эффект эбастина 10 мг. При этом действие лора-

тадина в дозе 10 мг практически не отличалось от действия плацебо [43].

Влияние эбастина на воспаление в нижних дыхательных путях изучено в открытом исследовании с участием 20 больных астмой (11 с atopической БА и девять с неатопической БА), получавших 10 мг эбастина в течение четырех недель [44]. У всех пациентов до начала и после окончания исследования определяли уровень сыровороточного ЕСР, эозинофилы крови, а также функциональные параметры – пиковую скорость выдоха и степень бронхиальной гиперреактивности. На фоне лечения эбастин у пациентов с atopической БА значительно снизился уровень ЕСР (с  $25,0 \pm 3,0$  до  $16,3 \pm 2,4$  мг/л,  $p < 0,0014$ ) и эозинофилов (с  $468,2 \pm 44,4$  до  $417,3 \pm 47,8$  мм<sup>3</sup>,  $p < 0,0253$ ) (рис. 4А), а также значительно повысилась пиковая скорость выдоха (с  $410,9 \pm 16,1$  до  $440,0 \pm 19,1$  л/мин,  $p < 0,0189$ ) (рис. 4Б). У больных неатопической БА эти изменения были незначительны. Влияния терапии на степень бронхиальной гиперреактивности не наблюдалось.

**Переносимость и безопасность.** Эбастин обладает высокой степенью безопасности. Препарат не оказывает выраженного антихолинергического и седативного эффекта, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Не отмечено влияния препарата в дозе 100 мг (превышает рекомендованную суточную дозу в пять раз) на интервал QT при проведении электрокардиографии. Эбастин не влияет на способность управлять транспортным средством. Его можно применять при использовании этанола и этанолсодержащих препаратов. Прием пищи не снижает клинический эффект эбастина [31].

Частота нежелательных явлений во время лечения эбастином в дозах 5, 10 и 20 мг не превосходила таковую на фоне приема плацебо или других антигистаминных препаратов второго поколения. Наиболее часто отмечались го-

# ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



## ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее  
муколитическое средство  
для лечения кашля

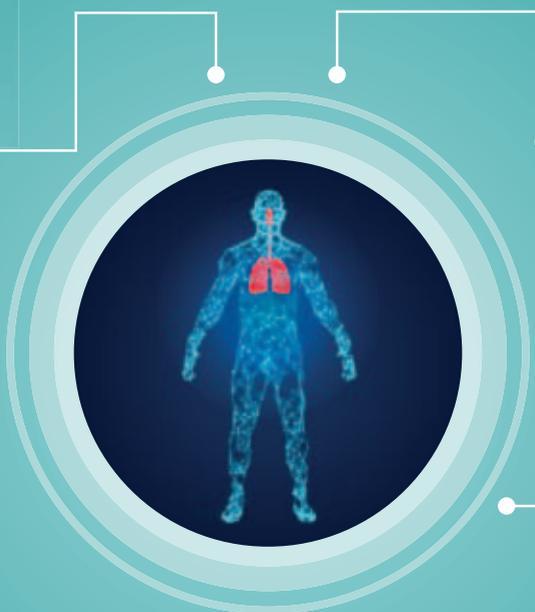
- Тройное действие:  
муколитическое  
антиоксидантное  
противовоспалительное
- Детям с 2 лет<sup>1</sup>
- Всего 1 пакетик в день<sup>2</sup>



## ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

- Не оказывает седативного действия
- Принимать всего 1 раз в сутки



## ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций  
верхних и нижних дыхательных путей

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей



## ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие  
муколитические препараты  
с противовоспалительным  
действием для лечения кашля

- Комплексный подход к лечению кашля:  
изнутри<sup>3</sup> и снаружи<sup>4</sup>
- Растительное происхождение активных  
компонентов

<sup>1</sup> дозировка 200 мг

<sup>2</sup> дозировка 600 мг

<sup>3</sup> сироп на основе тимьяна и подорожника можно применять с 1 года

<sup>4</sup> средство для наружного применения на основе масел хвои сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции





ловная боль, сонливость и сухость во рту.

Анализ объединенных данных пяти многоцентровых плацебо-контролируемых исследований не выявил каких-либо статистически значимых различий в максимальном интервале QT у пациентов, принимавших эбастин (0,405 с для эбастина 10 мг, 0,411 с – 20 мг) и плацебо (0,411 с) [45]. Из 1076 взрослых пациентов с сезонным АР, которым проводили электрокардиографию, интервал QT не превышал 0,5 с и не отклонялся от базовых значений более чем на 15%. 24-часовое холтеровское мониторирование в подгруппе из 226 больных также

не выявило каких-либо серьезных изменений.

Кроме того, у добровольцев не обнаружено значимых изменений интервала QT при приеме эбастина 60 мг/сут в течение недели, а также 100 мг однократно [46].

### Заключение

Своевременная диагностика и адекватное лечение поллиноза с использованием современных препаратов позволяют добиться быстрого купирования симптомов, улучшить качество жизни пациентов, значительно уменьшить риск развития осложнений. Поскольку гистамин играет значительную роль в патогенезе

аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы, применение антигистаминных препаратов второго поколения считается стратегией первого выбора при поллинозе. Одним из представителей данного класса препаратов является эбастин (Эспа-Бастин®). Он селективно блокирует H<sub>1</sub>-рецепторы, что обуславливает высокую клиническую эффективность и безопасность при аллергическом (сезонном и круглогодичном) риноконъюнктивите. При недостаточном эффекте 10 мг препарата терапевтическую дозу можно увеличить до 20 мг. Это не повлияет на безопасность лечения. 🍀

### Литература

1. *Pis M.* Characterisation of pollen allergens // *Ann. Agric. Environ. Med.* 2003. Vol. 10. № 2. P. 143–149.
2. *Simon D.* Recent advances in clinical allergy and immunology // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018. Vol. 177. № 4. P. 324–333.
3. *Hellings P.W., Borrelli D., Pietikainen S. et al.* European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017) // *Clin. Transl. Allergy.* 2017. Vol. 7. ID 49.
4. *Хорошилова Н.В.* Блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов к гистамину в лечении поллинозов // *Медицинский вестник.* 2014. № 19 (668) // [lib.medvestnik.ru/articles/Blokatory-N1-receptorov-k-gistaminu-v-lechenii-pollinozov.html](http://lib.medvestnik.ru/articles/Blokatory-N1-receptorov-k-gistaminu-v-lechenii-pollinozov.html).
5. *Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Астафьева Н.Г.* Поллинозы // *Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина.* М.: Миклош, 2009. С. 351–362.
6. *De Weerd N., Bhalla P.L., Sing N.B.* Aeroallergens and pjllinosis: molecular and immunological characteristics of cloned pollen allergens // *Acrobiology.* 2002. Vol. 18. P. 87–106.
7. *D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. et al.* Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 9. P. 976–990.
8. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. З.М. Хайтова, Н.И. Ильиной.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
9. *Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю.* Поллинозы: современный взгляд на проблему // *Вестник семейной медицины.* 2012. № 1. С. 10–16.
10. *Цывкина А.А.* Эффективность барьерных методов терапии в комплексном лечении сезонного аллергического ринита // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Выпуск 5. *Аллергология и иммунология.* № 1. С. 8–12.
11. *Ненашева Н.М.* Роль антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита // *Астма и аллергия.* 2014. № 3. С. 20–23.
12. *Cibella F., Ferrante G., Cuttitta G. et al.* The burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in adolescents // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015. Vol. 7. № 1. P. 44–50.
13. *Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9537. P. 733–743.
14. *Согласительный документ WAO-ARIA-GA<sup>3</sup>LEN по молекулярной алергодиагностике // db.macroarraydx.com.ua/files/WAO-ARIA\_Sog.pdf.*
15. *Горячкина Л.А., Терехова Е.П.* Принципы диагностики аллергических заболеваний. Учебное пособие. М., 2012.
16. *Ненашева Н.М.* Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита. Учебное пособие. М., 2010.
17. *Hellings P.W., Scadding G., Alobid I. et al.* Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology // *Rhinology.* 2012. Vol. 50. № 4. P. 339–352.
18. *Ненашева Н.М.* Лечение аллергического ринита с позиции новых международных документов: роль топической комбинированной терапии // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. Выпуск 6. *Аллергология и иммунология.* № 1. С. 40–48.
19. *Терехова Е.П.* Аллергический конъюнктивит. Учебное пособие. М., 2014.
20. *ARIA 2001–2010.* Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму.
21. *Ненашева Н.М., Терехова Е.П., Бодня О.С., Себекина О.В.* Визуальная аналоговая шкала – инструмент оценки контроля аллергического ринита // *Российский аллергологический журнал.* 2019. Т. 15. № 6. С. 79–88.
22. *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной.* М.: ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА, 2014. С. 20–34.
23. *Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al.* Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy.* 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.



24. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 140. № 4. P. 950–958.
25. Scadding G., Hellings P., Alobid I. et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper // Clin. Transl. Allergy. 2011. Vol. 1. № 1. ID 2.
26. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 3. P. 466–476.
27. Martin B.G., Andrews C.P., van Bavel J.H. et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 96. № 6. P. 851–857.
28. Респираторная аллергия: просто о сложном // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 24. Аллергология и иммунология. № 2. С. 28–37.
29. Holden N.S., Gong W., King E.M. et al. Potentiation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 152. № 6. P. 891–902.
30. Луц Т.В. Факторы, влияющие на клиническую эффективность антигистаминных препаратов // Трудный пациент. 2014. Т. 12. № 4. С. 43–48.
31. Инструкция по применению лекарственного препарата эбастин (Эспа-Бастин®). Согласована МЗ РФ 16.02.2016.
32. Campbell A., Michel F.B., Bremard-Oury C. et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect // Drugs. 1996. Vol. 52. Suppl. 1. P. 15–19.
33. Ankier S.I., Warrington S.J. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of ebastine against hayfever in general practice patients // J. Intern. Med. 1989. Vol. 226. № 6. P. 453–458.
34. De Molina M., Cadahia A., Cano L., Sanz A. Efficacy and tolerability of ebastine at two dose levels in the treatment of seasonal allergic rhinitis // Drug Invest. 1989. Vol. 1. № 1. P. 40–46.
35. Peláez A. Clinical efficacy of ebastine in the treatment and prevention of seasonal allergic rhinitis // Drugs. 1996. Vol. 52. Suppl. 1. P. 35–38.
36. Storms W.W. Clinical studies of the efficacy and tolerability of ebastine 10 or 20 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the US // Drugs. 1996. Vol. 52. Suppl. 1. P. 20–25.
37. Gehanno P., Bremard-Oury C., Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1996. Vol. 76. № 6. P. 507–512.
38. Hampel F.Jr., Howland W., Van Bavel J., Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2004. Vol. 14. № 1. P. 56–63.
39. Ratner P., Hampel F.Jr., Van Bavel J., Howland W. Efficacy and safety of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Int. Arch. Allergy Immunol. 2004. Vol. 133. № 4. P. 371–379.
40. Ratner P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 6. Pt. 1. P. 1101–1107.
41. Picado Vallés C., Cadahia García A., Cisteró Bahima A. et al. Ebastine in perennial allergic rhinitis // Ann. Allergy. 1991. Vol. 67. № 6. P. 615–618.
42. Ratner P., Falqués M., Chuecos F. et al. Meta-analysis of the efficacy of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg and placebo in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis // Int. Arch. Allergy Immunol. 2005. Vol. 138. № 4. P. 312–318.
43. Ratner P., Hampel F.Jr., Gispert J. Efficacy of ebastine in the control of nasal congestion associated with allergic rhinitis // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 25. № 2. P. 111–115.
44. Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J. et al. Effect of ebastine on serum eosinophil cationic protein levels in patients with bronchial asthma // Clin. Drug Invest. 1999. Vol. 17. № 6. P. 435–440.
45. Connell L., Alderfer V., Garcia J. Electrocardiographic evaluation of ebastine in double-blind allergic rhinitis clinical trials // Allergy. 1995. Vol. 50. Suppl. 26. ID 105.
46. Gillen M.S., Miller B., Chaikin P., Morganroth J. Effects of suprathreshold doses of ebastine and terfenadine on the QT interval // Br. J. Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 52. № 2. P. 201–204.

### Pollinosis: the Choice of Antihistamine Drug

Ye.P. Terekhova, PhD<sup>1</sup>, N.M. Nenasheva, DM, PhD, Prof.<sup>1</sup>, G.L. Osipova, DM, PhD<sup>2</sup>, D.V. Terekhov, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

<sup>2</sup> Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia

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

The article discusses the prevalence of pollinosis, immunological mechanisms, clinical manifestations, modern methods of diagnosis and therapy. The advantages of histamine inverse agonists in the treatment of seasonal allergies are described in detail. Ebastine is one of the main representatives of this class of drugs. Based on a number of studies, it has been shown that Ebastine is characterized by high efficacy in relieving the symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis, is well tolerated and improves the quality of life of patients.

**Key words:** pollinosis, allergic rhinitis, conjunctivitis, antihistamines drug, ebastine



# Перекрестная аллергия: много проблем – быстрое решение

Ключевой темой мероприятия стало рассмотрение алгоритма ведения пациентов с синдромом перекрестной сенсибилизации. Участники симпозиума обсудили возможные клинические проявления пищевой аллергии, обусловленные перекрестными реакциями, и определили место антигистаминных препаратов второго поколения, в частности биластина, в схеме лечения пациентов с сенсибилизацией, связанной с перекрестной реактивностью ингаляционных и пищевых аллергенов.



К.м.н.  
О.Г. Елисютина

**П**оллиноз считается самым распространенным аллергическим заболеванием. Частота его встречаемости в Европе превышает 40%. В регионах России этот показатель варьируется от 12,7 до 24%<sup>1,2</sup>. Как отметила ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н. Ольга Гурьевна ЕЛИСЮТИНА, 47–70% больных поллинозом имеют перекрестную пищевую аллергию разной степени тяжести, в основном представ-

## Оральный аллергический синдром у больных сезонным аллергическим ринитом

ленную оральным аллергическим синдромом (ОАС), поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), крапивницей, вплоть до тяжелых анафилактических реакций. Из-за многообразия клинических проявлений установить истинную распространенность пищевой аллергии у больных поллинозом не представляется возможным, в связи с чем проблема остается недооцененной<sup>1,2</sup>.

Аллергический ринит (АР) клинически проявляется ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, чиханием, нередко anosмией<sup>3</sup> и характеризуется IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки носа, вызванным причинно-значимыми аллергенами. ОАС – классический пример перекрестной реактивности на пищевые аллергены, наблюдаемой у больных с АР, обусловленным пыльцевой сенсибилизацией. ОАС не имеет общепринятого определения, однако большинство исследователей считают, что это IgE-опосредованная

аллергическая реакция, возникающая после контакта с аллергеном, ограниченная областью губ и полостью рта, сопровождающаяся зудом, покалыванием губ, слизистой оболочки ротоглотки, ангиоотеком слизистых оболочек полости рта, языка, неба или глотки, периоральным дерматитом<sup>4</sup>. Аллергический воспалительный каскад развивается по известным законам. Ранняя фаза характеризуется дегрануляцией тучных клеток в ответ на контакт с аллергеном и высвобождением широкого спектра медиаторов, в первую очередь гистамина. Затем по мере продолжения воспаления и контакта с аллергеном формируется поздняя фаза аллергической реакции, наиболее характерная для персистирующего АР.

После прекращения контакта с аллергеном как при АР, так и при ОАС симптомы быстро исчезают.

Пациенты с сенсибилизацией к аллергенам пыльцы березы от-

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

<sup>2</sup> Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Коножкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 3. С. 152–157.

<sup>3</sup> Allergic Rhinitis and Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. Geneva: World Health Organisation (WHO), 2010.

<sup>4</sup> Domínguez-Ortega J., Pérez-Bedmar J., Rodríguez-Jiménez B. et al. Eosinophilic esophagitis due to profilin allergy // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2009. Vol. 19. № 4. P. 338–339.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

личаются широким спектром перекрестных реакций на пищевые аллергены. Благодаря развитию молекулярной аллергологии накоплены сведения о различных аллергенных молекулах, среди которых особое место занимает мажорный аллерген пыльцы березы Bet v 1. Это первый клонированный и описанный аллерген из семейства PR-10-протеинов. PR-10-белки, гомологи Bet v 1, входят в состав пищевых источников аллергенов семи семейств – розоцветных, актинидиевых, зонтичных, бобовых, лециновых, буковых, пасленовых.

Молекулы PR-10 из разных источников гомологичны, но не идентичны, с разной последовательностью аминокислот. Именно последовательностью аминокислот объясняются различия в реакции пациентов: одни реагируют только на орехи, другие только на яблоки, третьи только на вишню и т.д.

В исследовании P.M. Matricardi и соавт. (2016) показано, что у пациентов, sensibilizированных к мажорному аллергену березы Bet v 1, аллергические реакции на растения и плоды, содержащие белки – гомологи Bet v 1, могут развиваться даже без предварительного контакта с ними<sup>5</sup>. Употребление в пищу большинства таких продуктов не приводит к последующей sensibilизации к пыльце березы.

О.Г. Елисютина представила данные собственного исследования профиля молекулярной sensibilизации у подростков, проживающих в Москве, с использованием технологии микроаллергочипирования ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip). Исследование проводилось специалистами Института иммунологии совместно со специалистами Венского медицинского

университета в рамках мегагранта Правительства РФ. Были обследованы 200 детей в возрасте 10–16 лет, которые с помощью опросника ISAAC были разделены на две группы. В первую вошли 103 ребенка с симптомами аллергии, во вторую – 97 детей без симптомов. У всех участников определяли уровень специфических IgE к различным аллергенам.

Согласно полученным данным, 85 (42%) пациентов из 200 были sensibilizированы к мажорному аллергену березы Bet v 1. Вся пищевая аллергия сводилась к sensibilизации к различным PR-10-белкам. Чаще регистрировалась sensibilизация к мажорному аллергену ореха (Cor a 1.04), яблока (Mal d 1) и арахиса (Ara h 8).

В одном из зарубежных исследований участвовали 764 ребенка из когорты BAMSE (Barn/Children Allergy/Asthma Milieu Stockholm Epidemiologic) в возрасте четырех, восьми и 16 лет. Sensibilизация к Bet v 1 зафиксирована у 12% четырехлетних, 17% восьмилетних и 25% 16-летних детей. Исследователи сделали вывод, что частота AP, ассоциированного с пыльцой березы, и частота sensibilизации к Bet v 1 увеличивается к 16 годам, а уровень Bet v 1 коррелирует с тяжестью симптомов AP.

Важным инструментом в диагностике ОАС является сбор анамнеза и анкетирование пациента. Однако опросники для ОАС не валидизированы и в рутинной клинической практике не нашли применения. Кожные тесты с коммерческими экстрактами характеризуются высокой частотой ложноотрицательных результатов вследствие термолабильности и высокой деградации аллергенов. Наиболее эффективным считается тест с нативными аллергенами.

Двойной слепой плацебоконтролируемый оральным провокационный тест – золотой стандарт диагностики пищевой аллергии, однако при его проведении следует учитывать сорт, стадию зрелости, сроки хранения плодов и овощей, использование капсул, степень термической обработки продукта, лиофилизацию, количество продукта и т.д.

Стандартные подходы к проведению орального провокационного теста до сих пор отсутствуют. Итальянские исследователи предлагают проводить открытый оральным провокационный тест с удвоением дозы тестируемого продукта от 1 до 128 г либо до появления положительной реакции<sup>6</sup>. Эффективным методом лечения ОАС является элиминационная диета с исключением причинно-значимых аллергенов, выявленных с помощью аллергологического обследования, с учетом их чувствительности к термообработке. В качестве фармакотерапии используются неседативные антигистаминные препараты (АГП). Скорее всего может оказаться эффективной аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), но данные о влиянии АСИТ пыльцевыми аллергенами на ОАС пока не накоплены.

Сегодня пациентам с аллергическими заболеваниями рекомендуется назначать современные АГП, которые быстро и селективно блокируют H<sub>1</sub>-рецепторы, демонстрируя высокую эффективность при всех видах аллергического ринита. Эти препараты успешно применяются у детей раннего возраста, а также пожилых лиц и могут назначаться в течение продолжительного периода.

Под рациональным АГП понимается препарат с хорошим профилем безопасности, отсут-

аллергология и иммунология

<sup>5</sup> Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. et al. EAACI molecular allergology user's guide // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. Suppl. 23. P. 1–250.

<sup>6</sup> Bucher X., Pichler W.J., Dahinden C.A., Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut // *Allergy.* 2004. Vol. 59. № 12. P. 1272–1276.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

ствием кардиотоксического и седативного эффектов, клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами, негативного влияния на познавательные и психомоторные функции<sup>7</sup>. Одним из таких препаратов является биластин (Никсар). Биластин – производное бензимидазол-пиперидина впервые появился в арсенале врачей в 2010 г. При аллергическом рините (сезонном и круглогодичном) и крапивнице препарат Никсар (таблетки 20 мг) назначают один раз в день. Клиническая эффективность препарата доказана в ряде исследований: в 118 исследованиях фазы I, пяти исследованиях фазы II и пяти исследованиях фазы III с участием пациентов в возрасте 11–83 лет с сезонным АР (САР), круглогодичным АР (КАР) и хронической идиопатической крапивницей (ХИК).

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с САР вне обострения сравнивали эффективность биластина, цетиризина, фексофенадина и плацебо. Исследование проводилось в одном исследовательском центре вне периода цветения в венской камере (VCC) для провокации

симптомов ринита. Первичной конечной точкой была оценка параметра суммы всех отдельно взятых назальных симптомов по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score) после шестичасовой провокации аллергеном в VCC. Вторичными конечными точками служили скорость наступления эффекта, продолжительность действия, контроль назальных и неназальных симптомов АР<sup>8</sup>.

В первый день исследования 75 участников с аллергией на пыльцу трав в возрасте 18–55 лет принимали однократную дозу биластина 20 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 120 мг и плацебо через два часа после начала провокации аллергеном в VCC.

Согласно полученным данным, в первый день все три препарата показали сопоставимую эффективность в отношении контроля симптомов АР, которая превышала таковую плацебо.

По результатам, зарегистрированным во время четырехчасового воздействия аллергеном во второй день, у принимавших биластин и цетиризин, но не фексофенадин отмечена более высокая эффективность в период между 22 и 26 часами после приема препаратов. Это свидетельствует о более

продолжительном периоде действия биластина 20 мг и цетиризина 10 мг в отличие от фексофенадина 120 мг<sup>8</sup>.

Анализ безопасности препаратов в отношении центральной нервной системы, проводимый в исследованиях фаз II и III, показал, что наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, головная боль и сонливость. Частота развития сонливости в группе цетиризина была достоверно выше, чем в группах биластина, дезлоратадина и плацебо.

Таким образом, биластин – одна из молекул, хорошо зарекомендовавших себя в лечении аллергических заболеваний. Биластин рекомендуется назначать по 20 мг один раз в сутки за час до или через два часа после еды. Ключевыми характеристиками препарата являются быстрое начало действия (около часа), продолжительность действия (не менее 24 часов), высокая специфичность к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, малая аффинность или ее отсутствие в отношении остальных типов рецепторов, эффективность в купировании симптомов аллергического ринита и крапивницы.



Д.м.н.  
А.Н. Памтура

### Клинические проявления перекрестной реактивности к аллергенам животного происхождения

**П**ищевые аллергены принято подразделять на животные и растительные. Руководитель отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Александр

Николаевич ПАМПУРА остановился на характеристиках важнейших групп животных аллергенов, особенностях диагностики перекрестной реактивности к аллергенам животного происхождения и подходах к терапии.

Сенсибилизация к аллергенам животного происхождения в большей степени отмечается у детей раннего возраста, страдающих аллергическими заболеваниями,

<sup>7</sup> Bousquet J., Bindslev-Jensen C., Canonica G.W. et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine // Allergy. 2004. Vol. 59. Suppl. 77. P. 4–16.

<sup>8</sup> Horak F., Ziegelmayer P., Ziegelmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber // Inflamm. Res. 2010. Vol. 59. № 5. P. 391–398.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

в частности атопическим дерматитом (АтД). В то же время сенсibilизация к аллергенам растительного происхождения у таких детей увеличивается в более старшем возрасте (после десяти лет).

Известно восемь наиболее распространенных пищевых аллергенов животного и растительного происхождения: коровье молоко, куриное яйцо, рыба, морепродукты и ракообразные, соя, пшеница, арахис, орехи деревьев.

Наиболее распространенными источниками пищевой аллергии у детей с АтД первых трех лет жизни являются яйцо (72,5%), молоко (56%), рыба (36,6%), у детей старше десяти лет – фрукты и овощи (54%). Пищевая гиперчувствительность у детей может стать причиной анафилактических реакций. Среди продуктов, вызывающих такие реакции, лидирующие позиции занимают коровье молоко и рыба/морепродукты. При этом аллергенспецифические IgE к молоку чаще выявляются у детей от нуля до двух лет (45,5%), к морепродуктам – у детей старше двух лет (20%).

Считается, что к животным белкам, преобладавшим в пищевом рационе детей первого года жизни, со временем развивается толерантность. У маленьких пациентов к трехлетнему возрасту концентрация специфических IgE к коровьему молоку и куриному яйцу существенно снижается.

Согласно анализу возрастной динамики специфических IgE к коровьему молоку и куриному яйцу в зависимости от исходной степени сенсibilизации, развитие толерантности характерно для пациентов с исходно низкой степенью сенсibilизации. У пациентов с исходно высокой степенью сенсibilизации к коровьему молоку и куриному яйцу уровень специфических IgE к данным животным аллергенам со временем не меняется и остается высоким. Поэтому попытки вводить эти продукты таким пациентам априори безуспешны.

Известно несколько семейств животных аллергенов. Это прежде всего тропомиозин, липокалина, трипсин-подобные сериновые протеазы, казеины и сывороточные альбумины. Выделяют три основных критерия потенциальной перекрестной активности протеина:

✓ аминокислотная последовательность совпадает на 50% и более;

✓ использование метода «скользящего окна» шириной в 80 аминокислотных остатков показывает более 35% идентичности;

✓ отмечается точное соответствие восьми аминокислот<sup>9</sup>.

Коровье молоко содержит ряд белков, из которых наиболее изучены казеин (Bos d 8), альфа-лактальбумин (Bos d 4), бета-лактоглобулин (Bos d 5), бычий сывороточный альбумин (Bos d 6), лактоферрин (Bos d lactoferrin).

Казеины – гидрофобные белки, преципитирующие под действием кальция. Гомологи казеинов коровьего молока присутствуют в молоке других млекопитающих. У 85% пациентов выявляют сенсibilизацию ко всем четырем фракциям казеина<sup>10</sup>. Казеин считается хорошим показателем клинических реакций на молоко.

В курином яйце содержится свыше 30 белков-аллергенов. Основные содержатся в яичном белке. Из них наибольшее значение имеют овомукоид (Gat d 1), овальбумин (Gat d 2), кональбумин (Gat d 3), лизоцим (Gat d 4). Еще один важный белок – ливетин (Gat d 5). Сенсibilизация к Gal d 5

проявляется развитием синдрома «яйцо – птица», когда у пациента с пищевой аллергией определяются специфические IgE к мясу цыпленка<sup>11</sup>.

Пищевая аллергия на мясо цыпленка клинически может проявляться ОАС, одышкой, кожными высыпаниями, симптомами со стороны ЖКТ, контактной крапивницей<sup>12</sup>.

Существует несколько путей сенсibilизации для аллергенов, связанных с аллергическими реакциями к мясу. Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам домашних животных, в частности сывороточному альбумину кошки (Fel d 2), впоследствии может стать причиной достаточно редкого синдрома «кошка – свинина», который проявляется крапивницей или анафилаксией после употребления свинины.

Примером орального пути проникновения аллергена может служить пищевая аллергия к белкам коровьего молока (БКМ) (у 10% сенсibilизированных к БКМ лиц имеет место перекрестная сенсibilизация к говядине), примером чрескожного пути – укус клеща, который ведет к альфа-Gal-сенсibilизации. Впоследствии употребление красного мяса может стать триггером реакции (альфа-Gal-синдром).

К сывороточным альбуминам относятся ингаляционные аллергены перхоти и слюны млекопитающих, а также пищевые аллергены мяса, молока, яиц. Так, бычий сывороточный альбумин Bos d 6 является респираторным и пищевым аллергеном, поскольку присутствует в перхоти коровы, молоке и мясе. Он используется для выращивания культуры клеток. Описаны случаи, когда Bos d 6 как ингредиент культу-

<sup>9</sup> Goodman R.E., Ebisawa M., Ferreira F. et al. AllergenOnline: A peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity // Mol. Nutr. Food Res. 2016. Vol. 60. № 5. P. 1183–1198.

<sup>10</sup> Bernard H., Créminon C., Yvon M., Wal J.M. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins // Int. Arch. Allergy Immunol. 1998. Vol. 115. № 3. P. 235–244.

<sup>11</sup> Hemmer W., Klug C., Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy // Allergo. J. Int. 2016. Vol. 25. P. 68–75.

<sup>12</sup> Restani P., Ballabio C., Di Lorenzo C. et al. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events // Anal. Bioanal. Chem. 2009. Vol. 395. № 1. P. 47–56.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

ры сперматозоидов вызывал тяжелые анафилактические реакции при искусственном оплодотворении.

Сывороточные альбумины – это минорные аллергены. Сенсibilизация к ним у пациентов с аллергией на пушистых млекопитающих составляет 30%. Сенсibilизация к сывороточным альбуминам всегда сочетается с сенсibilизацией к основным аллергенам.

Как уже отмечалось, сенсibilизация к Bos d 6 выявляется у 60% пациентов с аллергией к БКМ, но на употребление говядины реагируют только 10% из них. При длительной термической обработке мясных продуктов вероятность реакции снижается на 2–5%<sup>12</sup>.

Для определения сывороточных альбуминов Bos d 6 БСА, Fed d 2 кошки, Can F3 собаки можно использовать ImmunoCAP и ISAC. Для выявления альбумина Equ с 3 лошади и Gal 5 ливатина следует отдавать предпочтение тесту ISAC. Говоря о клинических аспектах IgE к сывороточным альбуминам, докладчик отметил, что это может быть аллерген мяса и молока, минорный респираторный аллерген перхоти животных. Аллерген вовлечен в синдромы «кошка – свинина», «птица – яйцо», альбумины вовлечены в перекрестную реактивность между ингаляционными аллергенами животных и молоком/мясом. Например, при аллергии к перхоти лошади может развиваться реакция на употребление кумыса. Серьезные симптомы не исключены при употреблении термически необработанной пищи.

У 14–20% пациентов с аллергией к кошке выявляются специфические IgE к Fel d. Около 3–10% таких больных перекрестно реагиру-

ют на альбумин свинины. Только 1–3% пациентов с аллергией к кошке имеют синдром «кошка – свинина». Этот синдром отличают наличие альбумина кошки Fel d 2, свиного сывороточного альбумина Sus s 1, реакция на свинину – у 1–5% пациентов с аллергией к эпидермису кошки. Практически не встречается у детей раннего возраста. Реакция возникает не каждый раз после употребления свинины, чаще после употребления недостаточно термически обработанного продукта, и развивается через 30–45 минут. Ее сопровождают спастические боли, крапивница, анафилаксия<sup>13</sup>.

В основе развития синдрома «птица – яйцо» лежат наличие основного аллергена куриного желтка Gal d 5, перекрестной реактивности к мясу курицы, а также с аллергенами пера и перхоти домашней птицы. У взрослых развивается в результате первичной сенсibilизации к перу птицы, у детей – на фоне аллергии к куриному яйцу<sup>12</sup>.

Альфа-Gal-синдром, или «синдром красного мяса», основан на сенсibilизации к олигосахариду, состоящему из двух молекул галактозы и являющемуся компонентом гликопротеинов млекопитающих. Первичная сенсibilизация отмечается после укуса ряда клещей. После употребления мяса или мясных продуктов возникают отсроченные (спустя три – шесть часов) аллергические реакции в виде крапивницы, ангиоотека, гастроинтестинальных симптомов, анафилаксии<sup>14</sup>.

Возможности современной диагностики позволяют не только определить тип сенсibilизации, но и идентифицировать «виновный» белок-аллерген. В качестве диагно-

стических критериев следует учитывать уровень специфических IgE к альфа-Gal. При значении, превышающем 5,5 kU/L, риск развития аллергической реакции к мясу достигает 95%.

При обнаружении специфических IgE к молоку можно оценить наличие сенсibilизации к селективным аллергенам. Так, наличие сенсibilизации к казеину и бычьему сывороточному альбумину Bos d 6 скорее всего свидетельствует о возможной аллергии и к молоку, и к говядине. Аналогичный диагностический поиск применяется при обнаружении специфических IgE к мясу с использованием рекомбинантных аллергенов. Очень важными белками считаются липокаины. Из 25 аллергенов-липокалинов подавляющее большинство относится к эпидермальным аллергенам млекопитающих. Единственный пищевой липокалин – Bos d 5 (бета-лактоглобулин). Сенсibilизация к нему у детей с аллергией к БКМ достигает 75%. У пациентов, сенсibilизированных к пищевому липокаину, может развиваться ингаляционная сенсibilизация<sup>15,16</sup>.

Пищевая аллергия на рыбу и моллюски, характерная для взрослых, встречается и у детей. Наиболее иммуногенным пищевым аллергеном рыб является парвальбумин. Выделяют альфа- и бета-парвальбумины: альфа-парвальбумины присутствуют в мышцах амфибий и хрящевых рыб, бета-парвальбумины – в мышцах костистых рыб. Мясо акул считается гипоаллергенным из-за низкой перекрестной реактивности между альфа- и бета-парвальбумином. Тем не менее парвальбумин, прежде всего бета-парвальбумин, обладает высокой

<sup>13</sup> Hilger C., van Hage M., Kuehn A. Diagnosis of allergy to mammals and fish: cross-reactive vs. specific markers // Curr. Allergy Asthma Rep. 2017. Vol. 17. № 9. P. 64.

<sup>14</sup> Kuehn A., Codreanu-Morel F., Lehnert-Weber C. et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome // Allergy. 2016. Vol. 71. № 12. P. 1772–1781.

<sup>15</sup> Hilger C., Kohlen M., Grigioni F. et al. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels // Allergy. 1997. Vol. 52. № 2. P. 179–187.

<sup>16</sup> Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. и др. Взаимосвязь профиля сенсibilизации к белкам коровьего молока с тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Т. 97. № 2. С. 33–38.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

перекрестной реактивностью между различными видами рыбы и вызывает IgE-ответ у большинства пациентов.

Аллерген Gal d 8 (парвальбумин) обнаружен в куриных крыльях и ножках, как в сырых, так и термически обработанных. Куриный парвальбумин, альфа-изоформа, идентифицирован как аллерген куриного мяса с перекрестной реактивностью с аллергенами рыбы, что получило название синдрома «рыба – курица». В целом общая степень перекрестной реактивности между бета-парвальбумином рыбы и альфа-парвальбумином куриного мяса оценивается как умеренная.

Кроме парвальбумина, в перекрестных реакциях участвуют другие аллергены рыбы – альдолаза и анолаза. Показана высокая степень гомологии данных протеинов трески, лосося и тунца. Енолаза и альдолаза рыбы (Gad m 2 и Gad m 3) также обладают перекрестной активностью с енолазой и альдолазой куриного мяса (Gal d 9 и Gal d 10) и участвуют

в развитии синдрома «рыба – курица». Альдолаза и енолаза присутствуют в куриных грудках, поэтому у пациентов с аллергией к куриному мясу при употреблении разных частей птицы могут возникать неодинаковые реакции.

Тропомиозин беспозвоночных считается основным аллергеном морепродуктов. Именно тропомиозин ответствен за перекрестные реакции между рыбой и другими морепродуктами, между самими морепродуктами (ракообразные и моллюски), а также между рыбой, морепродуктами и другими членистоногими, в частности насекомыми и клещами домашней пыли<sup>17</sup>. Установлено, что главная аллергенная молекула ракообразных Pen m 1 относится к семейству тропомиозинов и обладает высокой перекрестной реактивностью внутри белкового семейства.

Лечить пациентов с сенсibilизацией к аллергенам животного происхождения сложно, особенно на фоне перекрестной реактивности

между ингаляционными и пищевыми аллергенами. Как правило, такие больные нуждаются в длительной противовоспалительной терапии. Наиболее простой вариант – терапия селективными АГП с минимальным седативным эффектом. К ним относится биластин (Никсар). Биластин 20 мг характеризуется более низкой частотой возникновения сонливости по сравнению с цетиризином 10 мг и сопоставимой частотой таковой с плацебо (1,8 против 7,5 и 2,2%)<sup>18</sup>.

Резюмируя сказанное, А.Н. Пампура подчеркнул, что при аллергии к продуктам животного происхождения желательнее определить молекулу, к которой развилась сенсibilизация. Это позволит подобрать диету, оценить риск тяжелых реакций, спрогнозировать течение аллергии. Выявление сенсibilизации к широко распространенным аллергенам (липокалина, сывороточный альбумин, тропомиозин) обуславливает длительную противовоспалительную терапию АГП.

### Крапивница – симптом перекрестной аллергии

**К**рапивница – заболевание, характеризующееся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков. По словам заведующей отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессора Елены Сергеевны ФЕДЕНКО, крапивница может быть самостоятельным заболеванием или симптомом различных патологий.

Аллергической крапивницей страдают и дети, и взрослые. Она может быть симптомом пищевой аллергии в 38% случаев, симптомом перекрестной аллергии у больных поллинозом. В 90% случаев аллергическая крапивница – симптом анафилаксии<sup>19</sup>.

Анафилаксия – острая, жизнеугрожающая, тяжелая системная реакция, развивающаяся вследствие массивного высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов в ответ на воздействие аллергена. Встречается приблизительно в 2% случаев. Диагностические критерии анафилаксии предполагают три степени тяжести анафилактической реакции.

При первой степени тяжести после воздействия аллергена наблюдается острое развитие эритемы, генерализованной крапивницы, кожного зуда, возможно отека гортани с наличием по крайней мере одного из следующих признаков: респираторных симптомов (одышка, кашель, затрудненное, свистящее или стридорозное дыхание),



Профессор, д.м.н.  
Е.С. Феденко

падения артериального давления. При второй степени тяжести к перечисленным симптомам присоединяются тошнота, рвота, непровольная дефекация, мочеиспускание, схваткообразная боль в животе. Третья степень

<sup>17</sup> *Thalayasingam M., Lee B.W.* Fish and shellfish allergy // *Chem. Immunol. Allergy*. 2015. Vol. 101. P. 152–161.

<sup>18</sup> *Kuna P., Jurkiewicz D., Czarnecka-Operacz M.M. et al.* The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2016. Vol. 33. № 6. P. 397–410.

<sup>19</sup> *Webb L.M., Lieberman P.* Anaphylaxis: a review of 601 cases // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97. № 1. P. 39–43.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

характеризуется наличием вышеперечисленных признаков и развитием стойкой гипотензии в течение нескольких минут или часов после воздействия аллергена.

Триггерами анафилаксии и крапивницы также могут выступать пищевые аллергены (арахис, морепродукты, рыба, орехи, семена, молоко, пшеница, яйца, содержащие термостабильные аллергенные белки – белки хранения (11S глобулин, 7S глобулин, 2S альбумин), белки – переносчики липидов – nsLTP), а также лекарственные препараты, яд перепончатокрылых, биологическая терапия (АСИТ, вакцины, моноклональные антитела), лактоза, пищевые добавки.

Белки хранения и белки – переносчики липидов считаются самыми опасными в отношении развития нежелательных реакций вплоть до развития анафилактического шока. Данные белки содержатся не только в орехоплодных, но и представителях семейства розоцветных, злаковых культурах.

Уровень перекрестной реактивности между фруктами и овощами, содержащими белки – переносчики липидов (nsLTP), такими как сладкий каштан, капуста, грецкий орех, салат, фундук, достаточно высок. Описаны случаи генерализованной крапивницы после употребления пива пациентами, sensibilizированными к LTP из ячменя<sup>20, 21</sup>. Кроме того, в ряде работ описаны случаи контактной крапивницы у лиц, sensibilizированных к nsLTP и занимающихся выращиванием медицинской марихуаны, при контакте с зелеными листьями, а также случаи генерализованной крапивницы при курении марихуаны<sup>22</sup>.

Сенсибилизация к nsLTP персика (Pru r 3) и пшеницы (Tri a 14) является основной причиной развития пищевого анафилаксии, индуцированной

физической нагрузкой<sup>23</sup>. Описан клинический случай возникновения генерализованной крапивницы и ангионевротического отека губ и лица у 25-летнего мужчины во время игры в футбол. Перед игрой пациент выпил напиток на основе персикового сока. В прошлом он отмечал небольшие проявления орального аллергического синдрома при употреблении в пищу персиков.

Несмотря на то что PR-10-белки – гомологи Bet v 1 в большей степени вызывают развитие орального аллергического синдрома у sensibilizированных к пыльце березы больных, описаны случаи появления уртикарных высыпаний на коже периоральной области и в других местах контакта кожи с сырыми фруктами или овощами. Для PR-10-белков не характерны тяжелые анафилактические реакции.

Интересный случай профессиональной крапивницы, связанной с sensibilizацией к парвальбумину, описан А. Sano и соавт. У 18-летней девушки, обратившейся за медицинской помощью, имели место зуд всего тела, отек лица, одышка, снижение артериального давления, которые появились через 30 минут после употребления в пищу рыбы. Из анамнеза известно, что она с детства страдала АД, аллергическим риноконъюнктивитом (поллинозом), до этого употребляла рыбу без каких-либо реакций. С 16 лет пациентка начала работать в суши-баре, тогда же впервые отметила появление кожного зуда при контакте с сырой рыбой. В возрасте 17 лет у нее развились симптомы крапивницы после употребления в пищу рыбы<sup>24</sup>.

Следует помнить, что препаратом номер один для купирования симптомов анафилаксии является эпинефрин. Назначение АГП может

рассматриваться при развитии ОАС, а также нетяжелых случаях крапивницы в отсутствие системных симптомов, свидетельствующих о начинающейся анафилаксии.

В соответствии с современной классификацией, АГП подразделяют на седативные, препараты первого поколения, и неседативные, препараты второго поколения.

Если вернуться к теме хронической крапивницы, то неседативные АГП в отличие от седативных АГП первого поколения демонстрируют наилучший уровень доказательности 1++, градация рекомендаций А. Не случайно алгоритм лечения хронической крапивницы, согласно международным рекомендациям последнего пересмотра (2016 г.), в качестве первой линии терапии предусматривает назначение АГП второго поколения.

Если через две – четыре недели эффект не достигнут и симптомы непереносимы, переходят ко второй линии терапии – повышению дозы АГП второго поколения вплоть до четырехкратной. Третья линия терапии рассматривается, если через две – четыре недели или раньше симптомы становятся непереносимы. Тогда к АГП второго поколения добавляют омализумаб. При неэффективности АГП и омализумаба к АГП второго поколения добавляют циклоспорин А или прибегают к коротким курсам глюкокортикостероидов.

Подобное большинство международных экспертов (90%) считают, что четырехкратное увеличение дозы неседативных АГП является предпочтительным по сравнению с другими видами терапии. Экспертный совет специалистов также пришел к консенсусу, что аналогичный алгоритм можно рекомендовать и для лечения детей с ХИК, то есть увеличение тера-

<sup>20</sup> Bansal R.A., Tadros S., Bansal A.S. Beer, cider, and wine allergy // Case Reports Immunol. 2017.

<sup>21</sup> Quercia O., Zoccatelli G., Stefanini G.F. et al. Allergy to beer in LTP-sensitized patients: beers are not all the same // Allergy. 2012. Vol. 67. № 9. P. 1186–1189.

<sup>22</sup> Rojas Pérez-Ezquerro P., Sánchez-Morillas L., Davila-Ferandez G. et al. Contact urticaria to Cannabis sativa due to a lipid transfer protein (LTP) // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2015. Vol. 43. № 2. P. 231–233.

<sup>23</sup> Romano A., Scala E., Rumi G. et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis // Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol. 42. № 11. P. 1643–1653.

<sup>24</sup> Sano A., Yagami A., Suzuki K. et al. Two cases of occupational contact urticaria caused by percutaneous sensitization to parvalbumin // Case Rep. Dermatol. 2015. Vol. 7. № 2. P. 227–232.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

певтической дозы АГП из расчета на кг веса до четырехкратной<sup>25</sup>.

Выбор АГП зависит от его эффективности, переносимости, побочного действия.

Положительный эффект биластина при лечении ХИК продемонстрирован в ряде исследований. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо- и активно контролируемом исследовании в параллельных группах с участием 522 пациентов с ХИК в возрасте от 18 до 70 лет сравнивали эффективность и безопасность биластина 20 мг и левоцетиризина 5 мг<sup>26</sup>. 173 пациента получали биластин 20 мг, 165 – левоцетиризин 5 мг, 184 пациента – плацебо. Продолжительность лечения составила 28 дней.

Для оценки эффективности использовалась первичная конечная точка – изменение ретроспективной ежедневной общей оценки симптомов пациентом в течение 28 дней по сравнению с исходными данными. Общая оценка симптомов складывалась из тяжести зуда, количества и максимального размера волдырей. Кроме того, учитывались вторичные конечные точки:

- ✓ средние изменения по сравнению с нулевым днем показателей площади под кривой зависимости концентрации от времени для общей оценки симптомов;

- ✓ изменения по сравнению с нулевым днем средних сиюминутных показателей тяжести отдельных симптомов и общего состояния с точки зрения пациента и исследователя;

- ✓ изменения по сравнению с исходным показателем качества жизни с точки зрения пациента;

- ✓ показатели Визуальной аналоговой шкалы и показатели влияния крапивницы на сон с точки зрения пациента.

Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность биластина по сравнению с плацебо, сопоставимую с таковой левоцетиризина. Биластин 20 мг оказался более эффективным, чем плацебо, в уменьшении симптомов ХИК, что подтверждено значимо большим уменьшением по сравнению с исходными данными оценок по специфическим показателям и шкалам, а также улучшении качества жизни и уменьшении общего дискомфорта, связанного с заболеванием. Эффективность биластина 20 мг соответствовала таковой левоцетиризина 5 мг.

В другом исследовании с участием 75 здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили гистамин, сравнивали эффективность биластина 20 мг, дезлоратадина 5 мг, рупатадина 10 мг и плацебо в купировании симптомов аллергии. Показано преимущество биластина

перед дезлоратадином, рупатадином и плацебо: биластин быстрее и более выраженно подавлял образование волдырей, гиперемию, а также наиболее выраженно и продолжительно – ощущение зуда<sup>27</sup>.

Биластин целесообразно принимать натощак и не рекомендуется запивать фруктовыми соками. Биодоступность биластина снижается на 30% в случае его применения с грейпфрутовым соком и пищей. Подобное взаимодействие обусловлено способностью фруктов подавлять активность белка – переносчика органических анионов OAT1A2, для которого биластин является субстратом.

Биластин не метаболизируется в кишечнике и печени с участием изоферментов системы CYP450 – CYP1A4 и CYP3A4.

Биластин показан для симптоматической терапии сезонного и круглогодичного ринита и крапивницы в дозе 20 мг один раз в сутки, желателен натощак. Препарат отличается быстрым и продолжительным действием, отсутствием седативного эффекта и клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Биластин не требует коррекции дозы при нарушении функции печени и почек, не нарушает психомоторные способности и не влияет на способность к управлению транспортным средством.

менее 24 часов), высокая специфичность к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий. Результаты многочисленных исследований подтвердили не только высокую эффективность биластина, но и профиль безопасности (отсутствие седативного эффекта). Биластин (Никсар) рекомендуется назначать по 20 мг один раз в сутки за час до еды или через два часа после нее. ●

### Заключение

**К**линические проявления пищевой аллергии могут быть обусловлены как аллергенами животного, так и растительного происхождения, обладающими перекрестной реактивностью с пылью растений. Лекарственное лечение направлено на купирование симптомов.

Биластин – неседативный антигистаминный препарат второго поколения применяется в целях уменьшения выраженности симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита и крапивницы. Его ключевыми характеристиками являются быстрое начало действия (около часа), продолжительность действия (не

<sup>25</sup> Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // Allergy. 2018. Vol. 73. № 7. P. 1393–1414.

<sup>26</sup> Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study // Allergy. 2010. Vol. 65. № 4. P. 516–528.

<sup>27</sup> Antonijoan R., Coimbra J., Garcia-Gea C. et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers // Curr. Med. Res. Opin. 2017. Vol. 33. № 1. P. 129–136.



## Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: взаимодействие оториноларинголога и аллерголога

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



Профессор, д.м.н.  
Н.М. Ненашева

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

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

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

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

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

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

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

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



## Сателлитный симпозиум компании MSD

тью верхних (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП), системными механизмами развития хронического аллергического воспаления<sup>5</sup>. Речь идет о таких локальных (респираторных) факторах, как снижение защитной функции слизистой оболочки полости носа, нервно-сосудистая взаимосвязь между ВДП и НДП, аспирация назального секрета и медиаторов воспаления, изменение назальной продукции окиси азота и паттерна дыхания, структурные изменения, обусловленные строением и воспалением. К наиболее значимым факторам риска развития астмы относятся системные факторы: активация продукции воспалительных клеток в костном мозге, активация эозинофилов, базофилов, тучных клеток, лимфоцитов под воздействием аллергенов, локальный синтез медиаторов и активация иммунитета, как врожденного, так и приобретенного<sup>6</sup>. Высокая распространенность АР на фоне астмы не зависит от ее степени тяжести. В избранной когорте больных БА, участвовавших в исследовании U-BIOPRED, АР присутствовал у 55% пациентов с астмой тяжелой степени и 60% пациентов с «нетяжелой» БА. В то же время неаллергический ринит наблюдался у 15% больных с аст-

мой тяжелой степени и 11% пациентов с «нетяжелой» БА<sup>7</sup>. Установлено, что при наличии симптомов АР у пациентов с БА увеличивается частота обострений астмы, незапланированных обращений за медицинской помощью, госпитализаций и повышается потребность в бронхолитических препаратах<sup>8</sup>. Нарушение функций ВДП при АР неизбежно приводит к нарушению функций НДП. Показано, что АР усиливает воспаление в НДП. Как следствие, достоверно увеличивается число пациентов с неконтролируемым течением БА по сравнению с больными изолированной БА<sup>9</sup>. Безусловно, степень влияния АР на контроль БА зависит от тяжести и длительности ринита. Значительное негативное влияние оказывает среднетяжелый/тяжелый персистирующий АР: уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе существенно выше у пациентов с БА и среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР. В исследовании 40 пациентам с неконтролируемой БА и персистирующими симптомами среднетяжелого/тяжелого АР назначали интраназальный глюкокортикостероид (ИнГКС) Назонекс® (мометазона фуруат) в дозе 200 мкг/сут в течение четырех недель. При

этом терапия БА не менялась. Через четыре недели применения Назонекса был достигнут контроль симптомов АР, что значительно улучшило контроль БА<sup>9</sup>. Активированные эозинофилы являются в биоптатах у больных АР и БА. Именно ИнГКС наиболее эффективно купируют эозинофильное воспаление. Согласно систематическому обзору 2016 г., мометазона фуруат (Назонекс) эффективен при воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. Кроме того, мометазона фуруат обеспечивает оптимальный контроль симптомов АР, воспалительных заболеваний полости носа по сравнению с другими ИнГКС и считается надежным препаратом в случае пролонгированной терапии из-за низкого риска развития побочных эффектов. Мометазона фуруат показал преимущество перед флутиказона фуруатом и плацебо в снижении выраженности назальных симптомов у пациентов со среднетяжелым круглогодичным АР (61 против 55 и 33% соответственно)<sup>10</sup>. Мометазона фуруат уменьшает выраженность не только назальных, но и глазных симптомов. Подтверждение тому – результаты исследования эффективности мометазона фуруата у подростков и взрослых пациентов с сезонным АР<sup>11</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

аллергология и иммунология



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

Важно, что мометазона фураат (Назонекс®) характеризуется быстрым наступлением эффекта. Назонекс® уменьшает заложенность носа и другие симптомы у пациентов с АР уже в течение пяти часов после применения первой дозы, а начало устойчивого действия наступает спустя семь часов<sup>12</sup>.

При добавлении ИнГКС к ингаляционным ГКС больным БА в сочетании с АР снижается количество обострений астмы, что проявляется значительным уменьшением частоты обращений за неотложной медицинской помощью в первый год и частоты госпитализаций во второй год<sup>13</sup>.

Оценке влияния ИнГКС на исходы астмы при АР был посвящен метаанализ 18 исследований, в которых участвовало более 2000 пациентов. После введения ИнГКС в схему лечения БА в целях купирования симптомов АР исследователи изучали влияние ИнГКС на функциональные показатели, бронхиальную гиперреактивность, симптомы астмы, качество жизни и потребность в бронхолитических препаратах. Согласно метаанализу, ИнГКС, которые применялись для лечения АР на фоне неизменной схемы терапии БА, способствовали достоверному повышению показателей объема форсированного выдоха за первую секунду, увеличению утренней пиковой скорости выдоха, уменьшению бронхиальной гиперреактивности, выраженности симптомов БА и потребности в бронхолитиках<sup>14</sup>.

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

числе цистеиниловые лейкотриены. Цистеиниловые лейкотриены – значимые медиаторы не только раннего, но и позднего аллергического ответа, их роль в патогенезе АР и БА огромна. Они увеличивают секрецию слизи и подавляют ее клиренс, усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, увеличивают выработку катионных белков эозинофилов, повреждающих эпителиальные клетки. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены повышают проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз сильнее гистамина, обладают мощным бронхоконстрикторным действием (лейкотриены С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>), стимулируют пролиферацию и дифференцировку микрофибробластов, способствуя развитию субэпителиального фиброза<sup>15</sup>.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), как и антигистаминные препараты (АГП), показаны на всех ступенях терапии АР, основанной на контроле симптомов. В метаанализе (PLOS One 2014) сравнивали эффективность и безопасность селективных Н<sub>1</sub>-АГП и АЛТР при сезонном АР. Метаанализ показал, что Н<sub>1</sub>-АГП и АЛТР имеют схожую эффективность и безопасность, но Н<sub>1</sub>-АГП больше подходят для контроля дневных симптомов (ринорея, зуд, чихание), АЛТР – для контроля симптомов в ночное время (трудности с засыпанием, ночные пробуждения из-за ринита, заложенность носа).

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

ходит в ночные и ранние утренние часы. Соответственно в эти часы усиливается выраженность симптомов АР. По мнению 70% больных, симптомы АР наиболее выражены в утренние часы<sup>16</sup>.

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

В одном из исследований изучали циркадные вариации назальной реактивности и маркеров воспаления у детей с АР. Назальная секреция и реактивность были существенно выше именно в шесть часов утра не только у пациентов с АР, но и у здоровых лиц. Кроме того, отмечалась корреляция между воспалительными медиаторами в назальном секрете и назальной реактивностью с катионными белками эозинофилов, что свидетельствовало об участии белков эозинофилов в активации ночных симптомов АР<sup>17</sup>.

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

Способность монтелукаста купировать эозинофильное воспаление продемонстрирована в ряде иссле-

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

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

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

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

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

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



## Сателлитный симпозиум компании MSD

дований. Показано, что через две недели терапии монтелукастом число эозинофилов в периферической крови у пациентов с сезонным АР снижается на 52%. Подобное снижение напрямую коррелирует с изменениями выраженности назальных симптомов<sup>18</sup>.

Одна из характеристик монтелукаста (Сингуляр®) – быстрое наступление эффекта. В четырех рандомизированных двойных слепых исследованиях монтелукаст обеспечивал достоверное уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов сезонного АР со второго дня терапии<sup>19</sup>.

Целесообразным считается назначение монтелукаста больным с фенотипом БА в сочетании с АР. Такие пациенты имеют лучший ответ на АЛТР, чем больные с изолированной БА. Через три месяца от начала приема монтелукаста доля пациентов с хорошим/полным контролем астмы существенно возрастает и достигает 55%, через 12 месяцев – 72%. При этом доза ингаляционных ГКС не меняется<sup>20</sup>.

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

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

По словам профессора Н.М. Ненашевой, у пациентов с БА и АР монтелукаст действует в области как НДП, так и ВДП. В многоцентровом исследовании двухнедельная терапия монтелукастом значительно улучшала состояние пациентов с БА и АР, то есть снижала выраженность дневных и ночных назальных симптомов<sup>23</sup>.

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

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

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

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

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

Метаанализ 2016 г. показал, что комбинированная терапия монтелукастом в сочетании с АГП более эффективна в снижении выраженности дневных назальных симптомов АР, чем монотерапия монтелукастом<sup>24</sup>. Комбинация монтелукаста и ИнГКС превосходит монотерапию ИнГКС в уменьшении выраженности назальных и ночных симптомов более чем в 2,5 раза и глазных симптомов – в четыре раза.

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

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

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

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

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

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

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

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



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»



К.м.н.  
Е.Л. Савлевич

По словам доцента кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, к.м.н. Елены Леонидовны САВЛЕВИЧ, актуальность проблемы полипозного риносинусита (ПРС) сомнений не вызывает. В настоящий момент синдром ПРС свойствен нескольким заболеваниям, характеризующимся наличием полипов в полости носа и околоносовых пазухах (ОНП). Понять развитие патологического процесса от момента повреждения эпителия слизистой оболочки носа и ОНП до процесса ее ремоделирования сегодня не представляется возможным, в связи с чем в настоящее время это заболевание относят к многофакторному патологическому процессу<sup>25</sup>. С учетом того что развитие носовых полипов может иметь различный генез, при ПРС применяется прежде всего консервативное или комбинированное (хирургическое + терапевтическое) лечение, реже хирургическое. Прогнозировать эффективность вида лечения сложно. Согласно последним

### Преимственность оториноларингологов и аллергологов при ведении пациентов с полипозным риносинуситом

данным, после проведенной FESS рецидив полипозного процесса отмечается в 60–70% случаев в течение 18 месяцев<sup>26</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## Сателлитный симпозиум компании MSD

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

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

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

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

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

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

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

Мометазона фуорат назначается после эндоскопической хирургии для уменьшения риска развития рецидивов полипов. В исследовании продемонстрировано преимущество мометазона фуората перед плацебо в снижении риска рецидивов после эндоскопической операции: в группе мометазона фуората 200 мкг/сут рецидив регистрировался в среднем через 173 дня, в группе плацебо – через 61 день<sup>31</sup>.

В многоцентровом исследовании пациенты с круглогодичным ринитом получали терапию мометазона фуоратом (Назонексом) в дозе 200 мкг/сут в течение 12 месяцев. На основании результатов исследования был сделан вывод, что прием Назонекса в течение длительного периода времени не только не вызывал атрофии слизистой оболочки носа, но и способствовал восстановлению ее структуры<sup>32</sup>.

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

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

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

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

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

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

аллергология и иммунология



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»



Профессор, д.м.н.  
О.М. Курбачева

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

Концепция «единных дыхательных путей» подтверждает тесную взаимосвязь между заболеваниями ВДП и НДП и доказывает, что воспалительный процесс может поддерживаться за счет взаимосвязанных механизмов<sup>33,34</sup>. Как известно, аллергическое эозинофильное воспаление дыхательных путей начинается с контакта аллергена со слизистой оболочкой ВДП и НДП. Преодолев ее, аллерген фрагментируется в антигенпрезентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются Th<sub>2</sub>-клеткам.

В свою очередь Th<sub>2</sub>-клетки продуцируют ряд лимфокинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, с помощью которых затем передается необходимый

### Тяжелая бронхиальная астма и патология носа

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

Медиаторы, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют патофизиологическую фазу atopической реакции, что проявляется клиническими симптомами со стороны носа и бронхов. Принято считать, что изменения в клеточном составе за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th<sub>2</sub>-клеток и активности тучных клеток имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа и бронхов. На таком фоне последующие взаимодействия вызывают более выраженные симптомы. У пациентов с БА очень быстро формируется бронхоконстрикция, которая впоследствии обуславливает бронхоспазм.

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

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

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

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

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

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

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

<sup>34</sup> Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

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

# 20 лет Назонекс® СИНГУЛЯР®\*\*

## Назонекс®

(мометазона фуроат)



## СИНГУЛЯР®

(оригинальный монтелукаст)

- ◆ Хорошая переносимость терапии<sup>2,3,4</sup>
- ◆ Высокая приверженность к терапии<sup>5,6</sup>



### ВАШ СОЮЗНИК И ЭКСПЕРТ В БОРЬБЕ С ВОСПАЛЕНИЕМ

Устраняет заложенность и другие симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух при<sup>1-4</sup>:

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



### ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 2-Х ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА<sup>1</sup>

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



#### Аллергический ринит (АР)

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

#### Бронхиальная астма (БА)

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

#### Ключевая информация по безопасности НАЗОНЕКС®.

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

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

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

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

#### Ключевая информация по безопасности СИНГУЛЯР®.

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

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



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



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

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

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

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

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

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

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

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

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

Не следует забывать и о респираторных заболеваниях, ассоциированных с гиперчувствительностью к аспирину или нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Как правило, заболевание стартует у лиц в возрасте 30–40 лет, чаще у женщин. Гиперчувствительность к аспирину/НПВП проявляется заложенностью носа, ринитом, аносмией, полипозом носа и ОНП, провоцирует обострение ринита/астмы и встречается у 5–20% взрослых больных БА и у 20–40% больных БА в сочетании с хроническим риносинуситом и полипозом носа<sup>39</sup>. Диагностика гиперчувствительности к аспирину предусматривает проведение теста торможения естественной миграции лейкоцитов и подъязычных провокационных проб. Золотым стандартом остаются провокационные тесты при пероральном приеме.

### Заключение

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

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

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

<sup>38</sup> Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М., 2013.

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

ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»  
Кафедра педиатрии

# ШКОЛА ПРАКТИКУЮЩЕГО ПЕДИАТРА 2019

◆ Москва и Московская область

Расписание на сайте [eventumc.com](http://eventumc.com)

Мытищи Клин Раменское  
Коломна Истра Орехово-Зуево  
Дмитров Егорьевск  
Пушкино **МОСКВА** Одинцово  
Серпухов Дубна Сергиев Посад  
Наро-Фоминск Щелково  
Подольск



Eventum  
Medical  
Consulting **EMC**

+7 (499) 130 25 20  
[info@eventumc.com](mailto:info@eventumc.com)  
[www.eventumc.com](http://www.eventumc.com)



## АСИТ: там, где встречаются наука и практика



Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – современный метод лечения респираторных аллергических заболеваний, направленный на снижение чувствительности организма к причинно-значимому аллергену за счет введения постепенно возрастающих доз аллергенов. АСИТ формирует аллергенспецифическую толерантность. На фоне ее проведения у пациентов с аллергическими заболеваниями уменьшаются продолжительность обострений, выраженность симптомов, потребность в лекарственной терапии.

В рамках Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы», организованной Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), состоялась пленарная сессия по актуальным вопросам АСИТ. Ведущие российские эксперты в области иммунологии и аллергологии подробно рассмотрели современные методы АСИТ, проанализировали результаты клинических исследований эффективности АСИТ, обсудили основные принципы и перспективы ее клинического применения.

Открывая сессию, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент РААКИ Наталья Ивановна ИЛЬИНА отметила, что РААКИ уже более 20 лет ведет активную деятельность, связанную с изучением и распространением новейших достижений в области аллергологии и иммунологии, подготовкой клинических рекомендаций, а также обеспечивает информационную поддержку научных и клинических разработок. РААКИ выступает организатором многочисленных конгрессов, конференций и школ-семинаров в разных регионах России, в том числе школ АСИТ. Профессор Н.И. Ильина рекомендовала собравшимся посетить веб-сайт РААКИ, на котором можно не только вступить в ассоциацию, но и узнать о новых профессиональных стандартах в области аллергологии и иммунологии. На сайте размещаются материалы о наиболее важных исследованиях, статьи, монографии и новости медицины. Новой опцией сайта РААКИ стала «карта специалистов» с персональными данными аллергологов и иммунологов из разных регионов России. Члены РААКИ имеют доступ к контактным данным специалистов (телефонам и электронным адресам), что позволяет получить консультацию или направить конкретного пациента на прием. Профессор Н.И. Ильина пригласила всех участников конференции на ежегодный Междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии, который состоится в мае 2019 г. в Москве, и призвала членов РААКИ принять участие в формировании программы мероприятия. В рамках конгресса планируется проведение семинаров, симпозиумов и круглых столов. Она поблагодарила делегатов конференции за участие в мероприятии и пожелала успешной и плодотворной работы.



## Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

### Настало время думать шире. Влияют ли данные исследований в реальной жизни на нашу практику?

По словам д.м.н., заведующей отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессора Оксаны Михайловны КУРБАЧЕВОЙ, эпоха доказательной медицины, в основе которой лежат принципы сбора, анализа и интерпретации научной информации, началась несколько десятилетий назад. Подходы, основанные на принципах доказательной медицины, предполагают применение в клинической практике методов с доказанной эффективностью и безопасностью.

Существует несколько уровней градации доказательной информации. Данные, основанные на личном опыте единичных экспертов в области медицины, имеют самый низкий уровень доказательности. Максимальный уровень присуждается сведениям, полученным в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ). Обобщенные данные из множества двойных слепых плацебоконтролируемых РКИ формируют базу для метаанализов. Метаанализы и систематические обзоры, входящие в Кокрейновскую базу данных, характеризуются высшим уровнем доказательности.

Золотым стандартом для регистрации методов диагностики, лечения или лекарственного препарата являются данные РКИ. В ходе РКИ оценивают эффективность и безопасность метода лечения в особых и определенных популяциях, то есть на основании демографических сведений, информации об исходах заболеваний.

Таким образом, в исследования включается когорта пациентов, отобранных по очень строгим критериям. Однако условия проведения РКИ нередко отличаются от реальных клинических условий. Кроме того, более ограниченные сроки

проведения РКИ не позволяют оценить долгосрочное клиническое влияние терапии. Даже самые длительные исследования не продолжаются более пяти лет. Доказательная медицина является краеугольным камнем в принятии решения о тактике лечения, и большие РКИ обычно направлены на получение глобальных результатов. Так, при разработке международного руководства по диагностике и лечению аллергического ринита и бронхиальной астмы (БА) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) использовали данные масштабного РКИ. В Германии информационная база трех профильных пульмонологических центров содержала данные о 870 пациентах с БА. Для участия в исследовании пациентов отбирали по классическим критериям: информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие сопутствующих бронхолегочных заболеваний, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) 50–85% должного уровня, обратимость бронхиальной обструкции (за последние 12 месяцев)  $\geq 12\%$  по ОФВ<sub>1</sub>. Кроме того, в исследование включались некурящие пациенты или пациенты с индексом курения  $< 10$  пачка/лет. Только 5,4% пациентов соответствовали этим критериям. При включении дополнительного критерия отбора в отношении терапии ингаляционными глюкокортикостероидами количество потенциальных участников клинического исследования сократилось до 3,3%. Сказанное означает, что данные этого исследования имеют высочайший уровень доказательности, но относятся только к 3,3% больных, на которых впоследствии будет распространяться данный метод терапии<sup>1</sup>.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – эффективный



Профессор, д.м.н.  
О.М. Курбачева

метод лечения аллергических заболеваний с обширной доказательной базой. При назначении терапии необходимо довести до пациента информацию о том, что АСИТ – единственный метод лечения аллергии с длительным эффектом в отношении всех симптомов. АСИТ стимулирует толерантность к аллергенам за счет восстановления баланса иммунной системы, оказывает целенаправленное и эффективное воздействие на ключевые звенья аллергопатологии. Необходимо акцентировать внимание пациентов на болезнь-модифицирующем эффекте АСИТ. Этот метод позволяет снизить потребность в симптоматических препаратах. Эффективность АСИТ после ее отмены сохраняется в долгосрочной перспективе. Основным фактором, способствующим повышению эффективности АСИТ, считается приверженность лечению. АСИТ не обладает очевидным и быстронаступающим эффектом. Систематический обзор 81 исследования эффективности сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) с участием 9988 пациентов показал только 14% случаев прекращения терапии. В реальной практике при назначении СЛИТ в течение трех лет только 7% из 3690 больных завершили курс лечения. Образование пациентов, тесный контакт с врачом и контроль про-

<sup>1</sup> Herland K., Akselsen J.P., Skjongsberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger 'real life' population of patients with obstructive lung disease? // Respir. Med. 2005. Vol. 99. № 1. P. 11–19.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

водимого лечения сокращают число выбывших из исследования пациентов до 5% при предсезонно-сезонном протоколе и до 12% при круглогодичном лечении<sup>2-4</sup>.

Докладчик подчеркнула роль исследований в реальной клинической практике, которые позволяют охватить большие объемы данных. В подобных исследованиях участвуют популяции пациентов, которые по той или иной причине не вошли в РКИ, а также учитываются данные об образе жизни и сопутствующих заболеваниях. Исследователи оценивают степень соблюдения режима лечения и удовлетворенности пациента, комплаенс. В исследованиях в реальной клинической практике принимаются во внимание факторы, влияющие на результат лечения. Данные таких исследований существенно расширяют доказательную базу и позволяют в долгосрочной перспективе оценить эффективность лечения, контроль течения и прогрессирования заболевания.

Кроме того, исследования в реальной практике предоставляют доказательства, выходящие за рамки регистрации препарата или самого метода терапии. После внедрения концепции проводят РКИ, по результатам которых метод лечения регистрируется. Затем препарат начинают применять в реальной практике у большого контингента пациентов. Исследования реальной клинической практики учитывают возрастные особенности пациентов, наличие сопутствующих заболеваний различной степени тяжести, различия в расовой, половой, этнической принадлежности.

Таким образом, данные реальной клинической практики имеют ряд преимуществ. Они позволяют оценить широкий круг пациентов, долгосрочную пользу и риск

лечения, сравнить альтернативные методы. Впоследствии эта информация находит отражение в клинических рекомендациях и международных руководствах. Исследования в реальной практике – дополнительный ресурс для оценки эффективности, безопасности, приверженности пациентов лечению в пострегистрационном периоде и основа для будущих клинических исследований.

В настоящее время в реальной клинической практике реализуется программа исследований BREATHE, посвященных АСИТ. Она состоит из пяти исследований, три из них уже завершены. В программу включена обширная база данных за восемь лет наблюдения в реальной мировой практике с участием свыше 150 000 пациентов, получавших АСИТ. Целью исследований, вошедших в программу, стала оценка:

- таблетированных аллергенов пыльцы луговых трав для АСИТ в Германии (ретроспективный анализ на основании базы данных IMS);
- таблетированных аллергенов пыльцы луговых трав для АСИТ во Франции (ретроспективный анализ на основе базы данных IMS);
- аллергенов из пыльцы семейства березовых для АСИТ в Германии (ретроспективный анализ на основе базы данных IMS);
- СЛИТ аллергенами клещей домашней пыли (КДП) у детей и взрослых во Франции (проспективное наблюдательное исследование);
- СЛИТ аллергеном КДП (капли подъязычные) у детей во Франции (проспективное наблюдательное исследование).

Завершено исследование, посвященное АСИТ препаратами на основе пыльцы семейства березовых.

В основной группе пациентов применяли шесть препаратов АСИТ с показаниями для лечения аллергического ринита (АР) и атопической БА легкого и среднетяжелого течения: натуральный экстракт аллергена Сталораль (СЛИТ), натуральный экстракт для подкожной иммунотерапии (ПКИТ) и четыре аллергоида для ПКИТ. Пациенты контрольной группы с АР и БА и аллергией на пыльцу березовых получали только симптоматическое лечение. Ученые изучали риск прогрессирования АР и БА после прекращения АСИТ, а также дебют БА во время или после лечения. Данные получали из базы выписанных препаратов из аптек Германии. В результате в обзор включено более 50 000 пациентов. Из них 9001 пациент получал АСИТ. 45 005 пациентов контрольной группы АСИТ не получали. Все пациенты страдали АР либо сочетанием АР и БА на протяжении длительного периода времени и относились к разным возрастным группам. Длительность периода последующего наблюдения составила: средняя – 4,4 года, минимальная – два года, максимальная – около 6,6 года. Зафиксированы существенные отличия в течении АР в группе пациентов, получавших АСИТ, и пациентов контрольной группы, не получавших иммунотерапию. Доля пациентов, которые не нуждались в симптоматической терапии для лечения АР, в группе АСИТ в 1,5 раза превышала таковую в контрольной группе (74,7 против 47,4%). Более частое начало применения препаратов для лечения БА (дебют БА) в течение периода наблюдения отмечалось во время и после лечения в контрольной группе (без АСИТ). В отличие от пациентов контрольной

<sup>2</sup> Makatsori M., Scadding G.W., Lombardo C. et al. Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials – a systematic review // Allergy. 2014. Vol. 69. № 5. P. 571–580.

<sup>3</sup> Savi E., Peveri S., Senna G., Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach // Allergy. 2013. Vol. 68. № 9. P. 1193–1195.

<sup>4</sup> Kiel M.A., Röder E., Gerth van Wijk R. et al. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 132. № 2. P. 353–360.



## Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

ной группы пациенты, получившие АСИТ, не использовали препараты для лечения БА либо сокращали их применение. Использование противоастматических препаратов было в 1,5 раза больше в группе пациентов, которым АСИТ не проводилась. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали абсолютное преимущество лечения АСИТ у больных АР и БА.

В ходе исследования сравнивали эффективность ряда препаратов для АСИТ с различными способами введения. Наибольшую эффективность продемонстрировал препарат с сублингвальным способом введения (Сталораль). По данным реальной клинической практики, применение СЛИТ является не только эффективным и безопасным методом лечения аллерги-

ческих заболеваний, но и способствует повышению комплаенса.

На основании результатов данного ретроспективного исследования можно утверждать, что АСИТ у пациентов с АР и БА обеспечивает длительный эффект в течение шести лет после прекращения лечения, значительно сокращает потребность в симптоматических препаратах для лечения АР и БА.

### Каково влияние АСИТ на эволюцию заболевания у пациентов с респираторной аллергией?

Симпозиум продолжила д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Наталья Михайловна НЕНАШЕВА. Она отметила, что метод АСИТ насчитывает более чем 100-летнюю историю и характеризуется обширной доказательной базой. Еще в 1911 г. Леонард Нун и Джон Фримен опубликовали в журнале *Lancet* результаты первого исследования АСИТ. Впервые в лечебных целях ученые применили пыльцу трав у пациентов с пыльцевой аллергией. Это послужило точкой отсчета внедрения АСИТ в практику лечения аллергических заболеваний. Исследования в этой области продолжаются, в том числе ведется поиск способов лечения различных видов пищевой аллергии. Сегодня доказана высокая эффективность АСИТ у больных респираторной аллергией, атопическим дерматитом. АСИТ приводит к длительной ремиссии заболевания после прекращения лечения, способна предотвращать прогресс заболева-

ния и развитие новой сенсibilизации. Это отличает АСИТ от других способов лечения аллергических заболеваний. Данные исследований свидетельствуют, что АСИТ формирует иммунную толерантность к аллергенам. На фоне АСИТ развивается долгосрочная клиническая толерантность к аллергенам, в основе которой лежат иммунологические изменения в аллергенспецифическом Т- и В-ответе.

Среди механизмов формирования длительной толерантности при АСИТ можно выделить формирование пула регуляторных Т- и В-лимфоцитов, нормализацию соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типа (Th1, Th2), повышение уровня иммуноглобулина (Ig) G4, снижение уровня специфических IgE, уменьшение тканевого воспаления, тучных клеток и эозинофилов и их медиаторов в тканях<sup>5-7</sup>.

Профилактическая эффективность АСИТ доказана в многочисленных РКИ. Недавно экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) были опубликованы мета-



Профессор, д.м.н.  
Н.М. Ненашева

анализ и систематический обзор, посвященные профилактическим эффектам АСИТ<sup>8</sup>. Исследователи сделали вывод, что имеющаяся доказательная база РКИ свидетельствует о профилактических эффектах АСИТ. Однако пока нельзя однозначно утверждать, что АСИТ профилактирует развитие первого аллергического заболевания. Профилактика развития астмы показана детям с АР независимо от метода ПКИТ или СЛИТ, особенно если АСИТ проведена в детском возрасте. Пока не ясно, как долго сохраняется профилактический эффект после прекращения исследований. В данный метаанализ вошли исследования, подтверждающие длитель-

<sup>5</sup> Bacher P, Scheffold A. The effect of regulatory T cells on tolerance to airborne allergens and allergen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 142. № 6. P. 1697–1709.

<sup>6</sup> Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis C.A. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells // *Immunol. Rev.* 2017. Vol. 278. № 1. P. 219–236.

<sup>7</sup> Jutel M, Agache I, Bonini S. et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. № 2. P. 358–368.

<sup>8</sup> Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28. № 1. P. 18–29.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

ную профилактическую эффективность АСИТ в отношении БА. Так, в исследовании с участием 147 пациентов в возрасте 16–25 лет с аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным аллергией на пыльцу березы и трав, спустя десять лет от начала трехлетнего курса ПКИТ число больных с БА существенно сократилось по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими плацебо<sup>9</sup>.

В другом исследовании в результате СЛИТ у 113 детей в возрасте 5–14 лет с АР, обусловленным аллергией к пыльце злаковых трав, БА развивалась в 3,8 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы, не получавших СЛИТ<sup>10</sup>.

Считается, что АСИТ в 2,5 раза сокращает риск развития астмы у детей и подростков с аллергическим риноконъюнктивитом.

Интерес представляет также контролируемое РКИ с участием детей с аллергией на пыльцу трав, находившихся под наблюдением в течение 12 лет после СЛИТ<sup>11</sup>. Как показали результаты, дети, которые получали АСИТ аллергеном трав, даже через 12 лет имели меньшую выраженность сезонных симптомов аллергии, значительно реже пользовались симптоматическими препаратами после начала курса по сравнению с пациентами контрольной группы (плацебо). Кроме того, в группе детей, получивших АСИТ, отмечался более низкий риск развития новой сенсibilизации и сезонной БА.

Ученые изучали долгосрочную эффективность СЛИТ в зависимости от ее длительности. Целью 15-летнего проспективного исследования стала оценка длительности эффекта СЛИТ КДП, проведенной

у взрослых больных респираторной аллергией<sup>12</sup>. Анализ данных исследования убедительно продемонстрировал, что СЛИТ характеризуется не только длительным влиянием на БА, но и профилактическим эффектом. За 15 лет наблюдения у всех больных контрольной группы, получавших плацебо, имела место по крайней мере одна положительная кожная проба к новому антигену, то есть отмечалась дополнительная сенсibilизация. После курса СЛИТ также развивалась сенсibilизация к одному или двум аллергенам, но существенно реже и с меньшей частотой, чем у пациентов контрольной группы.

Согласно метаанализу ЕААСИ, посвященному оценке влияния АСИТ на новую сенсibilизацию, риск аллергической сенсibilизации после АСИТ может быть снижен в краткосрочной перспективе. По мнению экспертов ЕААСИ, необходимы дополнительные исследования, прежде всего в реальной практике, которые продемонстрируют долгосрочное влияние на развитие новой сенсibilизации. Все исследования, включенные в метаанализ, показывают выраженное положительное влияние АСИТ на профилактику астмы с высоким уровнем доказательности. Что касается влияния на новую сенсibilизацию и развитие новых сенсibilизаций, и ПКИТ, и СЛИТ характеризуются высоким положительным эффектом<sup>8</sup>.

Профилактическая эффективность АСИТ подтверждена результатами исследований в реальной клинической практике. В Германии было проведено крупное ретроспективное когортное исследование<sup>13</sup>. На основании базы данных медицинско-

го страхования выделена когорта из 118 754 больных АР (средний возраст – 37 лет), но без БА, которые не получали АСИТ в 2005 г. Этих пациентов разделили на группы: пациенты одной группы начали получать АСИТ в 2006 г., пациенты другой – не получали ее. В группу АСИТ вошел 2431 (2%) пациент. Ученые оценивали риск развития БА с 2007 по 2012 г. За последующие пять лет у 1646 (1,4%) больных диагностирована БА. Риск ее развития был значительно ниже у пациентов, получавших АСИТ, по сравнению с теми, кто не получал АСИТ в 2006 г. Продолжительность АСИТ в течение трех и более лет обеспечивает больший превентивный эффект в отношении БА, чем АСИТ продолжительностью менее трех лет.

В исследовании из программы BREATH оценивали эффективность СЛИТ аллергенами пыльцы злаковых трав. Оказывается, у пациентов, которые получали СЛИТ аллергенами пыльцы злаковых трав, БА существенно реже, чем у пациентов, получавших фармакотерапию, развивалась за весь период наблюдения – в среднем до шести лет. Показано, что лечение пациентов с АР с помощью СЛИТ позволяет предотвратить или отсрочить развитие БА в реальной практике. Кроме того, у пациентов с АР и БА проведение АСИТ снижает потребность в противоастматических препаратах. Профессор Н.М. Ненашева отметила широкую распространенность аллергии на пыльцу березы не только в нашей стране, но и во многих других странах. Пациенты с аллергией к пыльце березы помимо АР страдают БА. Из них 50–90% имеют оральные аллергический синдром.

<sup>9</sup> Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S. et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study // *Allergy*. 2007. Vol. 62. № 8. P. 943–948.

<sup>10</sup> Novembre E., Galli E., Landi F. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. № 4. P. 851–857.

<sup>11</sup> Eng P.A., Borer-Reinhold M., Heijnen I.A., Gnehm H.P. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 2. P. 198–201.

<sup>12</sup> Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 5. P. 969–975.

<sup>13</sup> Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wüstenberg E.G. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. № 6. P. 1511–1516.



## Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

В исследовании GA2LEN II 3034 пациента из 14 европейских стран были обследованы с помощью кожных тестов с аллергенами березы, оливы и кипариса<sup>14</sup>. В странах Северной и Центральной Европы наблюдалась высокая распространенность аллергии к пыльце березы, в то время как реактивность на кипарис была в целом низкой. Следует отметить, что размеры пыльцы ветроопыляемых растений – 10–50 микрон, содержащиеся

в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Во время дождя пыльца увлажняется, и из пыльцевого зерна высвобождаются мелкие субчастицы размером 0,12–5 мкм, содержащие молекулы главных/мажорных аллергенов. Такой феномен продемонстрирован для пыльцы березы, злаковых трав, амброзии. Важно своевременно назначать АСИТ большим аллергическими заболеваниями. Профилактические

эффекты АСИТ могут быть выше, если иммунотерапия начата на ранних стадиях заболевания. СЛИТ можно рассматривать как вариант лечения на раннем этапе. Этот метод характеризуется благоприятным профилем безопасности. Недостаточная эффективность фармакотерапии не является предпосылкой к назначению СЛИТ. Согласно позиции Всемирной организации по аллергии, СЛИТ может быть предложена как начальная терапия при респираторной аллергии.

### Обучение пациентов при проведении АСИТ. Оценка эффективности АСИТ

Как отметила к.м.н., старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Ксения Сергеевна ПАВЛОВА, современные международные рекомендации по лечению аллергии настоятельно советуют при выборе терапии учитывать предпочтения пациентов.

В так называемой Белой книге ЕААСИ говорится, что, несмотря на более чем 100-летний успешный опыт применения АСИТ, количество пациентов, получающих подобное лечение, ничтожно мало. Существует и проблема приверженности терапии, которую необходимо решать путем оптимизации процессов обучения и подробного консультирования пациентов. АСИТ должна осуществляться подготовленными специалистами с использованием специальных зарегистрированных препаратов.

По данным Всемирной организации здравоохранения, только 50% пациентов соблюдают рекомендации врачей. Понятие комплаенса, сформулированное в прошлом веке и оценивающее готовность пациента неукоснительно выполнять рекомендации, за последнее

десятилетие трансформировалось в понятие приверженности лечению, терапевтическому сотрудничеству, основанному на принципах партнерства. На приверженность лечению влияют:

- психологические особенности больного;
- клинические особенности заболевания;
- особенности терапевтической программы;
- социальные факторы;
- факторы, связанные с организацией медицинской помощи.

Среди факторов, повышающих терапевтическое сотрудничество, можно отметить доверие врачу, его доступность, небольшую продолжительность лечения, быстрый эффект от лечения, отсутствие побочных эффектов, низкую стоимость, удобство режима и способа терапии, а также понимание пациентом цели терапии и регулярный контроль со стороны врача.

Адекватная иммунотерапия возможна только при положительном комплаенсе. Одной из доказанных особенностей АСИТ является дозозависимый эффект<sup>15</sup>. Если пациент прерывает лечение или не соблюдает рекомендации, эффективность АСИТ снижается.



К.м.н.  
К.С. Павлова

Европейские эксперты проанализировали причины преждевременного прекращения и несоблюдения режима АСИТ с позиции пациентов, получавших ПКИТ и СЛИТ. Основные факторы, влиявшие на приверженность лечению АСИТ, были схожи, но в зависимости от вида лечения некоторые преобладали. Для ПКИТ наиболее характерной причиной отказа от лечения было неудобство – необходимость посещения клиники, психологически травмирующая процедура инъекции, длительность терапии. Пациенты, получавшие СЛИТ, как правило, отмечали высокую стоимость лечения.

По результатам опроса 296 итальянских аллергологов также оценивались факторы, влиявшие на хо-

<sup>14</sup> Burbach G.J., Heinzerling L.M., Edenharter G. et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe // *Allergy*. 2009. Vol. 64. № 10. P. 1507–1515.

<sup>15</sup> Calderón M.A., Larenas D., Kleine-Tebbe J. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. 2011. Vol. 66. № 10. P. 1345–1359.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

рошую/плохую приверженность пациентов СЛИТ. Среди основных причин прекращения лечения фигурировали высокая стоимость, нежелательные явления, недостаточная клиническая эффективность. В то же время повышение контроля соблюдения рекомендаций способно повысить приверженность лечению. Количество необходимых визитов в клинику влияет на приверженность пациентов АСИТ. Так, частота прекращения лечения пациентами при одном визите в клинику за год в два раза больше по сравнению с двумя посещениями (70,4 против 32,3% соответственно)<sup>16</sup>.

Как уже отмечалось, обучение пациентов улучшает приверженность СЛИТ. По данным исследования, после проведения трехчасовой образовательной программы 96% пациентов продолжили лечение СЛИТ в течение шести месяцев. Пациенты, ознакомленные со стандартными рекомендациями, сохранили приверженность лечению в 77% случаев. Образовательная программа включала в себя информацию о заболевании, методах терапии, практические аспекты, данные об оптимальной продолжительности лечения и возможных побочных эффектах<sup>17</sup>.

Во время первого приема препарата СЛИТ в условиях кабинета аллерголога пациента обучают правилам проведения иммунотерапии. В начале ПКИТ его информируют о времени приема, развитии возможных побочных реакций, а также об алгоритме действий в случае, если понадобится медицинская помощь. Что касается СЛИТ, пациент остается наедине со своим лечением. В связи с этим не лишними будут некоторые рекомендации.

Препарат СЛИТ принимается сублингвально, то есть аллерген должен находиться в подязычной области не менее двух минут с последующим проглатыванием. Препарат можно принимать в утренние или днев-

ные часы (но не на ночь) за 30 минут до еды или через час после еды (желательно перед завтраком). В случае приема двух аллергенных препаратов интервал должен быть не менее 15 минут (в отсутствие побочных реакций). Время приема можно разделить. Например, один аллерген утром, другой – вечером. Письменные инструкции для пациента выдаются на первом приеме и содержат информацию:

- о технике и времени приема препарата при СЛИТ;
- случаях, когда пациенту необходимо самостоятельно остановить прием препарата до связи с врачом;
- действиях в случае развития побочных реакций.

Необходим адекватный контроль лечения методом АСИТ со стороны врача с обязательным назначением пациенту повторных визитов. Первый прием в кабинете врача – время объяснения и обучения пациента. При необходимости пациента можно пригласить для приема первой дозы максимальной концентрации. Кроме того, визиты можно планировать на начало сезона для рассмотрения вопроса о назначении симптоматической терапии и в конце сезона в целях оценки эффекта от лечения, потребности в медикаментах. При лечении круглогодичными аллергенами визиты назначают каждые три месяца для обсуждения возможности уменьшения объема терапии.

На сегодняшний день предлагается семь доменов биомаркеров АСИТ: уровень специфических IgE, IgG субклассы, инактивирующая активность сыворотки для IgE, активация базофилов, цитокины и хемокины, клеточные маркеры (Т- и В-регуляторные клетки, дендритные клетки), *in vivo* биомаркеры, в том числе провокационные тесты. Несмотря на то что эти параметры активно используются и изу-

чаются в различных клинических исследованиях, эксперты ЕААСИ рекомендуют использовать шкалу эффективности АСИТ, основанную на оценке симптомов до и после лечения. Все известные клинические исследования по АСИТ учитывают выраженность клинической картины. В международных и отечественных рекомендациях не предусмотрены биологические маркеры эффективности АСИТ. Специалисты ориентируются на клиническую картину и количество препаратов, которые потребовались пациенту для купирования симптомов после лечения. При сокращении симптомов аллергии как минимум на 80%, потребности в фармакологических препаратах на 80% и более, значительном улучшении качества жизни курс лечения АСИТ можно завершить. В заключение К.С. Павлова подчеркнула, что эффективность АСИТ зависит от адекватного определения показаний/отсутствия противопоказаний к АСИТ, понимания пациентом целей и задач лечения, тесного сотрудничества между врачом и пациентом.

### Заключение

**А**ллергенспецифическая иммунотерапия является высокоэффективным методом лечения АР и БА, способствует снижению выраженности симптомов, потребности в медикаментах и повышению качества жизни пациентов. АСИТ уменьшает вероятность формирования БА у больных АР. Максимальный эффект АСИТ достигается при наиболее раннем начале лечения. В последние годы все большую популярность у больных респираторной аллергией приобретает СЛИТ. Это обусловлено высоким профилем безопасности и удобством режима. ☀

<sup>16</sup> Vita D., Caminiti L., Ruggeri P., Pajno G.B. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits // Allergy. 2010. Vol. 65. № 5. P. 668–669.

<sup>17</sup> Incorvaia C., Rapetti A., Scurati S. et al. Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy // Allergy. 2010. Vol. 65. № 10. P. 1341–1342.

# ОТКРЫВАЯ НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ



STG-RU-0048-0817



Уникальный состав из 5-ти трав

Правильная доза 300 ИР

Предсезонно-сезонный  
протокол

Таблетированный аллерген

Просто и легко применять

## ОралеЙр®

100 ИР & 300 ИР или 300 ИР сублингвальные таблетки

### Создан для свободы

STALLERGENES  GREER

#### ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

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

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

# ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на первое полугодие 2019 г.

ДАТА ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ	ТЕМА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
25 февраля Вебинар	Новое в лекарственном лечении опухолей головы и шеи по материалам конференций (с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев)	г. Санкт-Петербург
26 февраля Научно-практическая конференция	Научно-практическая конференция совместно с IV Международной школой криохирургии Малоинвазивные криогенные технологии в лечении опухолей почки	г. Санкт-Петербург
27 февраля Школа пациентов и их родственников	Реабилитация онкологических больных	г. Санкт-Петербург
6 марта Мастер-класс: трансляция из операционной	Бронхоангиопластическая лобэктомия с миопластикой межбронхиального анастомоза	г. Санкт-Петербург
20 марта Научно-практическая конференция	Регионарная анестезия. Современные подходы доказательной медицины	г. Санкт-Петербург
21–22 марта Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Калининград
25 марта Вебинар	Новое в лекарственном лечении сарком (с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев)	г. Санкт-Петербург
27 марта Школа пациентов и их родственников	Питание онкологических больных	г. Санкт-Петербург
4 апреля Научно-практическая конференция	Скрининговые технологии в диагностике рака молочной железы	г. Санкт-Петербург
9 апреля Вебинар	Медуллярный рак щитовидной железы, современные подходы в лечении	г. Санкт-Петербург
11–12 апреля Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Сыктывкар
16 апреля Вебинар	Трудные дыхательные пути	г. Санкт-Петербург
19 апреля Научно-практическая конференция	Региональный курс Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO) и Российского общества гинекологической онкологии (RSGO) по раку яичников	г. Санкт-Петербург
24 апреля Школа пациентов и их родственников	Иммунотерапия (ингибиторы точек иммунного контроля) в лечении онкологических больных	г. Санкт-Петербург
25–26 апреля Научно-практическая конференция	Мультидисциплинарный подход в лечении меланомы	г. Санкт-Петербург
25–26 апреля Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Мурманск
29 апреля Вебинар	Новое в лекарственном лечении опухолей легких (по материалам конференций) с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев	г. Санкт-Петербург
16–17 мая Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Великий Новгород
17 мая Научно-практическая конференция	Совместная конференция врачей отделения опухолей головы и шеи с коллегами из Каролинской клиники (Швеция)	г. Санкт-Петербург
20–21 мая Мастер-класс	Всемирная акция «День диагностики меланомы»	г. Санкт-Петербург
22 мая Научно-практическая конференция	Меланома кожи головы и шеи. Современные подходы в лечении. Итоги акции «День диагностики меланомы» 20–21 мая 2019	г. Санкт-Петербург
25 мая Вебинар	Новое в лечении злокачественных лимфом с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев	г. Санкт-Петербург
29 мая Школа пациентов и их родственников	Лекарственное лечение меланомы	г. Санкт-Петербург
17–19 июня Мастер-класс	Курс мультимодальной визуализации молочной железы	г. Санкт-Петербург
20–23 июня Научно-практическая конференция	V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019»	г. Санкт-Петербург

Дополнительная информация: отдел организации научно-практических мероприятий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
тел.: +7(812) 439-95-82 ф: affairs@nioncologii.ru



# 21/05/19

## XV Научно-практическая конференция

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

**09.00 – 18.00**

Москва, Новый Арбат, 36  
здание Правительства Москвы  
Малый конференц-зал

### Научные руководители:

#### **Ирина Николаевна Захарова**

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, главный педиатр Центрального федерального округа РФ (2012-2017), почетный профессор Научного центра здоровья детей Минздрава России

#### **Андрей Леонидович Заплатников**

Доктор медицинских наук, профессор, врач-педиатр высшей категории, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

#### **Исмаил Магомедович Османов**

Доктор медицинских наук, профессор, главный педиатр г. Москвы, главный врач детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

Москва, Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65

+7 495 699 81 84

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

[info@medq.ru](mailto:info@medq.ru)



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
22-24 октября 2019 года состоится

# XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

## «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

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

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

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

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

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

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Прием тезисов до 10 июля 2019 года.

2019  
Москва, 22-24 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVIII Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

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

реклама

КОНГРЕСС СОСТОИТСЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ,  
СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И ПОДДЕРЖКЕ МЗ РФ



13  
ИЮНЯ  
2019

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС  
**HEALTH AGE**  
**АКТИВНОЕ**  
**ДОЛГОЛЕТИЕ**



ОТДЕЛ ПРОДАЖ  
+7(985) 197 98 38  
+7(495) 650 24 76

ВХОД ПО РЕГИСТРАЦИИ НА  
САЙТЕ HEALTHAGE-FORUM.RU

НАШИ ПАРТНЕРЫ

**Health age.**  
АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ



**ИНВЕСТИЦИИ**  
В МЕДИЦИНУ

**Врачи вместе**  
Будь среди своих

**Doc For You**  
Врач для тебя



HEALTH\_AGE



HEALTH AGE. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

Г. МОСКВА  
УЛ. ТРУБЕЦКАЯ, Д. 8

# РЕЛВАР ЭЛЛИПТА ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ ИГКС/ДДБА В ДОСТИЖЕНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ КОНТРОЛЯ БА<sup>1\*</sup> И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ<sup>1-2\*</sup>



На 25% больше пациентов с улучшением контроля по АСТ vs другие ИГКС/ДДБА<sup>1\*</sup>; На 27% больше пациентов с улучшением качества жизни vs другие ИГКС/ДДБА<sup>1-2\*</sup>

\* В отношении достижения контроля: в группе препарата Релвар Эллипта 70% пациентов достигли контроль БА (n=637/908), в группе ИГКС/ДДБА двукратного применения 56% (n=511/916). ОШ: 1.95, 95% ДИ: 1.60, 2.38. В отношении улучшения качества жизни: 56% в группе препарата Релвар Эллипта достигли значимого улучшения качества жизни (n=669/1193), в группе ИГКС/ДДБА двукратного применения 44% (n=528/1209). ОШ: 1.79, 95% ДИ: 1.51, 2.13; p<0.001

Наиболее часто используемыми препаратами группы ИГКС/ДДБА являлись: Серетид (салметерол/флутиказона пропионат)<sup>3</sup>; Симбикорт (будесонид/формотерол)<sup>4</sup>; Фостер (беклометазон/формотерол)<sup>5</sup>

БА - бронхиальная астма, ИГКС/ДДБА - ингаляционный глюкокортикостероид/длительно действующий  $\beta_2$ -агонист

1. Woodcock A, Vestbo J, Bakkerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open label, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8; 2. GSK. Data on file. 2017; RF/FFT/0127/17; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Серетид Мультидиск; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт Турбухалер; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Фостер.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта №ЛП 002451 от 07.11.2017 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: вилантерола трифенатат + флутиказона фуоат. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошок для ингаляций дозированной. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза вилантерола + флутиказона фуоата соответственно. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы и обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и/или эмфизему лёгких. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на молочный белок или повышенной чувствительности к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 12 лет для лечения бронхиальной астмы. Препарат в дозе 22/184 мкг/доза не показан для лечения ХОБЛ. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Пациентам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулезом лёгких, а также пациентам с хроническими или невылеченными инфекциями. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Применение препарата у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Только для ингаляционного применения, в одно и то же время, один раз в сутки, ежедневно. Для лечения бронхиальной астмы у взрослых и подростков 12 лет и старше рекомендована 1 ингаляция 22/92 мкг или 22/184 мкг 1 раз/сутки. Для лечения взрослых пациентов с ХОБЛ рекомендуемая доза 1 ингаляция 22/92 мкг/доза 1 раз/сутки. Дозировка 22/184 мкг не показана для лечения пациентов с ХОБЛ. Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. Для пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени максимальная доза составляет 22 мкг + 92 мкг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Очень часто: головная боль, назофарингит. Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки, орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония, боль в животе, артралгия, боль в спине, переломы, лихорадка, мышечный спазм. Нечасто: парадоксальный бронхоспазм, учащенное сердцебиение, тахикардия, тремор, тревога, реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата и характерных для передозировки бета2-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. Специфическое лечение передозировки отсутствует. Назначается симптоматическая терапия и, при необходимости, обеспечивается соответствующее наблюдение за больными. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Следует избегать одновременного приема неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи, когда их назначение строго необходимо. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир) следует соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение системного действия вилантерола и флутиказона фуоата. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ. Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение без наблюдения врача. После приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар. На фоне лечения препаратом могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. Пациентам следует рекомендовать продолжать лечение. В ходе клинических исследований у пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар, наблюдались повышение частоты развития пневмонии; частота возникновения переломов костей была низкой во всех лечебных группах, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фуоата, но несколько выше (2%), чем в группе, получавших монотерапию вилантерола 22 мкг (<1%). ФОРМА ВЫПУСКА. Порошок для ингаляций дозированной, 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковом ингаляторе. УСЛОВИЯ ВЫПУСКА. По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37А, корпус 4 либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, по электронной почте EAEU.PV4customers@gsk.com. На правах рекламы.



RU/FFT/0025/18 15.05.2018