

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

44
2014*аллергология
и иммунология № 3*

Клиническая эффективность

Роль современных антигистаминных препаратов в купировании симптомов аллергической реакции

Профилактика респираторных аллергических заболеваний

Обзор

Современные подходы к терапии хронической спонтанной крапивницы

Лекции для врачей

Аллергенспецифическая иммунотерапия: показания, преимущества, эффективность



**У детей с частыми респираторными инфекциями
Бронхо-Ваксом:**

- предотвращает каждый третий случай инфекции¹
- уменьшает количество осложнений¹
- в 2 раза снижает потребность в антибиотиках¹

**У взрослых пациентов группы высокого риска
Бронхо-Ваксом:**

- в 2 раза сокращает длительность и тяжесть респираторных инфекций²
- на 1/3 уменьшает количество случаев респираторных инфекций²

**Время для
БРОНХО-
ВАКСОМА**

**Профилактика и лечение
респираторных инфекций
у взрослых и детей³**

Дети с 6 месяцев:

3,5 мг (10 или 30 капсул в упаковке)

Взрослые и подростки с 12 лет:

7 мг (10 или 30 капсул в упаковке)



ПРОФИЛАКТИКА



ЛЕЧЕНИЕ



1. Gutierrez-Tarango M. D., Berber A. Chest. 2001; 119:1742-1748.
2. Czerniawska-Mysik G. et al. Int J Immunotherapy. 1992; 8:153-159.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Бронхо-Ваксом.

БРОНХО-ВАКСОМ®

Сокращенная информация по применению.

Торговое название препарата: БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый; БРОНХО-ВАКСОМ® детский. **Общепринятое научное название:** лизаты бактерий [Haemophilus influenzae + Klebsiella ozaenae + Klebsiella pneumoniae + Moraxella catarrhalis + Staphylococcus aureus + Streptococcus pneumoniae + Streptococcus pyogenes + Streptococcus viridans]. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания к применению:** БРОНХО-ВАКСОМ® детский применяется у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет и БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый применяется с 12 лет для профилактики рецидивирующей инфекции дыхательных путей и обострений хронического бронхита; комплексного лечения острых инфекций дыхательных путей. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение: по 1 капсул./сут. утром натощак, длительность лечения определяет врач, но не менее 10 дней. Профилактика и поддерживающая терапия: по 1 капсул./сут. утром натощак курсами. Курс включает три цикла по 10 дней, интервал между циклами 20 дней. **Побочное действие:** Препарат Бронхо-Ваксом® обычно хорошо переносится. Возможные побочные реакции: тошнота, боль в животе, рвота, кожные реакции, кашель, одышка, головная боль, чувство усталости. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.**

Особые указания: не рекомендуется назначать детям в возрасте до 6 мес. из-за незрелости иммунной системы; детям младше 12 лет не назначать препарат для взрослых во избежание передозировки.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска материала: октябрь 2014 г.

000 «Такеда Фармасьютикалс» 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25 www.takeda.com.ru

Для специалистов здравоохранения.



Реклама



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертония)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Срок
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	до 26.12.2014
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15.12.2014
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19.01.2015
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25.03.2015
Заявки на участие в выставке (приложение 6)	до 07.03.2015

КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: publish@medlife.ru (тезисы); reg@medlife.ru (конкурсные работы); kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты); trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе); stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке); secretariat@medlife.ru (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

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

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

8–12 декабря 2014



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

V Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

24-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

8-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
expocentr.pf

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЦВК «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии медицинских наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Представительства Всемирной организации здравоохранения в РФ

12+

Эффективная
фармакотерапия. 44/2014.
Аллергология
и иммунология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

докт. мед. наук, проф. Н.М. НЕНАШЕВА

Редакционный совет направления

«Аллергология и иммунология»

Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,

Л.А. ГОРЯЧКИНА, О.С. ДРОБИК,

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА,

О.М. КУРБАЧЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА,

В.А. РЕВЯКИНА, Ю.С. СМОЛКИН,

Г.Д. ТАРАСОВА, Е.П. ТЕРЕХОВА,

Д.С. ФОМИНА, Р.М. ХАИТОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (med@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА,

С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их

фрагментов возможно только с письменного

разрешения редакции журнала. Мнение редакции

может не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru

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

Содержание

Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА

Роль антигистаминных препаратов второго поколения в лечении
клинических проявлений пищевой аллергии у подростков и взрослых

8

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении
и профилактике респираторных аллергических заболеваний

20

Е.П. ТЕРЕХОВА, Н.М. НЕНАШЕВА

Оптимизация терапии аллергического ринита: создание
профилактического барьера на слизистой оболочке носа

24

Клиническая практика

М.Ю. ВОРОНОВА

Синдром Стивенса – Джонсона в практике врача: вариант течения

32

Обзор

О.С. ДРОБИК, М.Ю. ВОРОНОВА

Омализумаб: новые горизонты в терапии хронической
спонтанной крапивницы

36

Лекции для врачей

Е.В. ПЕРЕДКОВА

Практические аспекты сублингвальной аллергенспецифической
иммунотерапии в вопросах и ответах

44

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor of the Issue

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

Ye.P. TEREKHOVA, A.V. YEMELYANOV

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Contents

Clinical Efficacy

- N.M. NENASHEVA
A Role of Second Generation Antihistamines in Treatment
of Clinical Manifestations of Food Allergy in Youngsters and Adults 8
- N.P. KNYAZHESKAYA
Bacterial Lysates (Broncho-Vaxom) in Treatment and Prophylaxis
of Respiratory Allergic Diseases 20
- Ye.P. TEREKHOVA, N.M. NENASHEVA
Optimization of Therapy of Allergic Rhinitis: Creation of Prophylactic Barrier
at Nasal Mucosal Layer 24

Clinical Practice

- M.Yu. VORONOVA
Stevens – Johnson Syndrome in Physician Practice: Clinical Case 32

Review

- O.S. DROBIK, M.Yu. VORONOVA
Omalizumab: New Horizons in Therapy of Chronic Spontaneous Urticaria 36

Clinical Lectures

- Ye.V. PEREDKOVA
Questions and Answers of Practical Aspects of Sublingual Allergen-Specific
Immunotherapy 44

VII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням

30 марта – 1 апреля 2015 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - туберкулез
 - сепсис
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Доказательная медицина в оценке терапевтических возможностей используемых схем и методов лечения
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных заболеваний
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе конгресса необходимо до 1 февраля 2015 г. направить в оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения и содержащую данные о форме участия, докладчике и названии доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть оплачен до 10 марта 2015 года. Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право

на получение бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 рублей (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство».

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 1 февраля 2015 г. через сайт www.congress-infection.ru (правила оформления размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса и тезисов – см. на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 1 февраля 2015 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы объемом не более двух страниц текста (оформление см. www.congress-infection.ru), которое должно содержать информацию об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором) и быть заверено подписью руководителя учреждения.

Авторы принятых работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых, которая пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 30 марта – 1 апреля 2015 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 30 марта с 10.00 до 14.00. Присутствие авторов во время постерной сессии обязательно. Подведение итогов конкурса состоится 1 апреля 2015 года.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа, регистрационный взнос)

Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе)

Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна (тезисы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (бронирование гостиницы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru



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

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках номер, посвященный аллергии – проблеме XXI века. Результаты эпидемиологических исследований распространенности аллергических заболеваний свидетельствуют о том, что мы живем в эпоху пандемии аллергии. Только в Европе 150 млн человек имеют тот или иной вид аллергии: 30% страдают аллергическим ринитом и конъюнктивитом, 20% – бронхиальной астмой, 15% – кожными аллергическими заболеваниями. При этом от 15 до 20% больных аллергическими заболеваниями имеют высокий риск тяжелых жизнеугрожающих обострений. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, также говорят о высокой распространенности аллергических болезней.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, XXI век станет веком аллергии. Снижение работоспособности и способности к обучению, выраженная утомляемость, ухудшение памяти, сопровождающие классические симптомы аллергических заболеваний, значительно ухудшают качество жизни пациентов. Плохо контролируемые симптомы аллергии нарушают сон. Аллергические заболевания у детей не только влияют на способность к обучению, но также вызывают беспокойство и нарушение поведения, трудности при общении со сверстниками и ухудшение отношений внутри семьи.

На страницах этого номера обсуждаются проблемы диагностики и терапии аллергического ринита, бронхиальной астмы, хронической крапивницы, пищевой и лекарственной аллергии, рассматриваются практические вопросы аллергенспецифической иммунотерапии.

Аллергический ринит (АР) – самое распространенное аллергическое заболевание. Предполагается, что в мире им страдают примерно 500 млн человек. Важность проблемы АР обусловлена его тесной связью с бронхиальной астмой, острым и хроническим риносинуситом, аллергическим конъюнктивитом. В статье «Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа» освещаются вопросы распространенности АР, обсуждаются этиология и патогенез заболевания. Проанализированы подходы к диагностике и лечению в зависимости от тяжести течения АР и наличия сопутствующих заболеваний. Рассмотрены особенности действия микродисперсного порошка целлюлозы (Назаваль) – назального спрея для местного применения. На основании данных ряда 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 симптомов заболевания и улучшению качества жизни больных.

В статье «Роль антигистаминных препаратов второго поколения в лечении клинических проявлений пищевой аллергии у подростков и взрослых» автор затрагивает вопросы распространенности пищевой аллергии, рассматривает классификацию реакций пищевой гиперчувствительности, иммунологические механизмы, клинические проявления, диагностические и терапевтические подходы к пищевой аллергии. Одним из наиболее распространенных клинических проявлений пищевой аллергии у взрослых является крапивница, которая может сопровождаться ангиоотечком. Именно поэтому особое значение в лечении кожных симптомов пищевой аллергии придается современным антигистаминным препаратам. Среди широко представленных на отечественном фармацевтическом рынке антигистаминных препаратов второго поколения автор выделяет относительно новый препарат рупатадин. Особенностью его молекулы является способность оказывать антагонистическое действие не только на H₁-гистаминовые рецепторы, но и ФАТ-рецепторы (фактор активации тромбоцитов). Причем рупатадин демонстрирует высокое сродство к этим рецепторам. С учетом роли ФАТ в формировании аллер-

гического воспаления и крапивницы, в том числе в результате пищевой аллергии, применение рупатадина может быть рекомендовано для лечения не угрожающих жизни симптомов пищевой аллергии у взрослых и подростков с 12 лет.

Единственным методом, способным не только остановить прогрессирование аллергических заболеваний и появление новой сенсibilизации, но и предотвратить усугубление заболеваний и формирование астмы у пациентов с аллергическим ринитом, считается аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). АСИТ, применяемая более ста лет, зарекомендовала себя как эффективный способ лечения. В статье «Практические аспекты сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в вопросах и ответах» обсуждаются вопросы, которые наиболее часто возникают у практикующих врачей аллергологов-иммунологов. При соблюдении рекомендованных схем и длительности терапии клиническая эффективность АСИТ достигает 70–90%.

Несмотря на то что хроническая крапивница встречается сравнительно редко (0,1–3%), ее медико-социальное значение определяется существенным влиянием на качество жизни пациентов. В статье «Омализумаб: новые горизонты в терапии хронической спонтанной крапивницы» автор рассматривает современные подходы к терапии данного заболевания. Недавно было одобрено применение моноклональных анти-IgE-антител, препарата омализумаб (Ксолар) при хронической крапивнице, которое оказалось эффективным при сложных формах заболевания. В статье проанализированы результаты клинических исследований, подтверждающие эффективность омализумаба.

В настоящее время имеется обширный выбор современных фармакологических препаратов, эффективно контролирующих симптомы различных аллергических заболеваний. Однако поиск средств и методов иммуномодулирующего воздействия, позволяющих предотвратить усугубление заболевания, развитие обострений и осложнений, является приоритетной задачей современной аллергологии и иммунологии. Именно к этой группе препаратов относится препарат Бронхо-Ваксом, эффективность которого при бронхолегочных заболеваниях посвящена статья «Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении и профилактике респираторных аллергических заболеваний». Автор приводит доказательные данные клинической эффективности и безопасности Бронхо-Ваксома у разных популяций больных, рассматривает показания и режим применения препарата.

Особого внимания заслуживает клинический случай тяжелой лекарственной гиперчувствительности, представленный в статье «Синдром Стивенса – Джонсона в практике врача: вариант течения». Многоформная экссудативная эритема, или синдром Стивенса – Джонсона, развился у пациента на фоне приема карбамазепина. Отягощающим обстоятельством стало злоупотребление алкоголем. Автор статьи – лечащий врач данного больного представила подробный анамнез заболевания, клиническую картину, методы системной и местной терапии заболевания. Своевременная постановка диагноза и вовремя начатая адекватная терапия привели к выздоровлению пациента. Широкое применение карбамазепина и высокая распространенность реакций гиперчувствительности к нему требуют внимательного отношения врачей к появлению первых симптомов гиперчувствительности, безотлагательной отмены препарата, консультации врача аллерголога-иммунолога и при необходимости дальнейшего подбора противосудорожных препаратов других групп.

Практическая направленность представленных работ обуславливает их актуальность для врачей разных специальностей: аллергологов-иммунологов, педиатров, отоларингологов, дерматологов, терапевтов. Авторский коллектив надеется, что материалы, размещенные в текущем номере журнала, будут полезны в плане совершенствования диагностики и терапии аллергических заболеваний.



Роль антигистаминных препаратов второго поколения в лечении клинических проявлений пищевой аллергии у подростков и взрослых

Н.М. Ненашева

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

Последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению распространенности пищевой аллергии. Этим заболеванием страдают миллионы людей (дети, подростки, взрослые). В статье рассматривается роль современных антигистаминных препаратов в лечении симптомов, прежде всего кожных, аллергической реакции на пищевой продукт у взрослых и подростков. Кроме того, обсуждаются вопросы распространенности пищевой аллергии, классификация реакций пищевой гиперчувствительности, иммунологические механизмы, клинические проявления, диагностические и терапевтические подходы к пищевой аллергии.

Ключевые слова: пищевая аллергия, пищевая гиперчувствительность, антигистаминные препараты

Тенденция к увеличению распространенности пищевой аллергии, наблюдаемая на протяжении последних десятилетий, побудила Европейскую академию аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) к разработке Руководства по пищевой аллергии и анафилаксии – EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Документ был опубликован в этом году [1].

Определение, классификация и распространенность пищевой аллергии

Под пищевой аллергией понимаются побочные реакции на пищевой продукт, обусловленные иммунологическими механизмами (IgE, не IgE или и тем и другим) и развивающиеся у сенсibilизированных лиц. Пищевая аллергия, известная со времен Гиппократов, а возможно и раньше (Вавилонский Талмуд упоминает о непереносимости

яичного белка и предлагает варианты лечения), – наиболее очевидный для пациентов вид аллергии, который подтверждается клинико-диагностическими процедурами и врачебным заключением значительно реже, чем утверждает пациентами. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности пищевой аллергии по данным самооценки с помощью вопросников и в несколько раз более низкой распространенности по результатам специфического аллергологического обследования. Данные последнего Европейского систематического обзора эпидемиологических исследований пищевой аллергии [2] показали, что в среднем в Европе распространенность пищевой аллергии по данным самооценки в момент проведения исследования достигает 6%, а распространенность пищевой аллергии, отмечаемой когда-либо в жизни, – 17%. В то же время частота подтвержденной провокационным тестом пищевой аллергии составляет только 1%. Ее частота выше среди детской популяции, а также в странах Северо-Западной Европы. В Южной



Европе частота пищевой аллергии значительно ниже, хотя в обзоре указывается на недостаток исследований в Восточной и Южной Европе с применением стандартизованного двойного слепого плацебоконтролируемого провокационного теста для подтверждения диагноза пищевой аллергии [2]. Отметим, что распространенность пищевой аллергии в некоторых избранных популяциях значительно выше, чем в популяции в целом. Пищевую аллергию имеют:

- от 30 до 50% детей с атопическим дерматитом [3, 4];
- от 2 до 8% лиц с бронхиальной астмой [5];
- 1–5% пациентов с хронической крапивницей [6];
- свыше 10% лиц, перенесших анафилактический шок [7].

Пищевая аллергия относится к побочным реакциям на пищу, а именно к реакциям пищевой гиперчувствительности, которые могут быть аллергическими, если обусловлены иммунологическими механизмами, и неаллергическими (рис. 1) [8].

Неаллергическая пищевая гиперчувствительность нередко становится следствием метаболических нарушений. В ряде случаев механизм гиперчувствительности известен. Это непереносимость молока и молочных продуктов из-за дефицита фермента лактазы, гиперреактивность на вазоактивные амины, входящие в состав ряда пищевых продуктов (кофеин – в кофе и чае, гистамин – в ферментированных продуктах и напитках, консервированной рыбе, томатах, шпинате, тирамин – в ферментированных сырах, пивных дрожжах, маринованной сельди, серотонин – в ананасах, бананах, арахисе, крапиве, фенилэтиламин – в шоколаде, бананах, сырах, красных винах, фасоли). Однако во многих случаях механизм гиперчувствительности остается неясным. Понятно одно: иммунные механизмы не участвуют в формировании неаллергической пищевой гиперчувствительности. Таким образом, пищевая гиперчувствительность, обусловленная

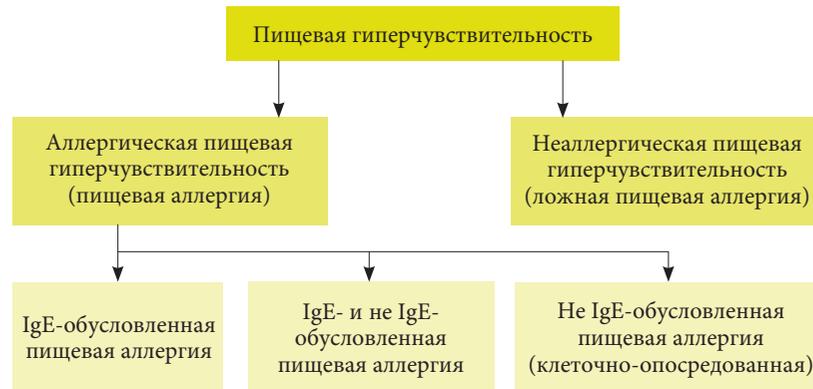


Рис. 1. Классификация реакций пищевой гиперчувствительности

иммунологическими механизмами, называется пищевой аллергией. Эта реакция не связана с рядом физиологических или токсических эффектов пищевых продуктов и может возникать после употребления небольшого количества продукта. Пищевая аллергия может быть опосредована IgE-антителами. Именно аллергические реакции первого типа индуцируются большинством идентифицированных пищевых аллергенов (более 170 пищевых продуктов). В последнее время особое внимание уделяется не IgE-обусловленной (клеточно-опосредованной) и комбинированной IgE- и клеточно-опосредованной пищевой аллергии с такими клиническими проявлениями, как атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит.

Пищевые продукты, наиболее часто вызывающие аллергические реакции

Теоретически любой пищевой продукт способен вызвать аллергическую реакцию. Однако на практике симптомы клинически значимой аллергии чаще вызывают несколько пищевых продуктов: коровье молоко, куриные яйца, пшеница, соя, арахис, лесные орехи, рыба и ракообразные. Это было еще раз продемонстрировано в недавнем Европейском систематическом обзоре [9]. Как правило, аллергия к коровьему молоку и куриным яйцам отмечалась у детей младшего возраста, а аллергия

к арахису, лесным орехам, рыбе и ракообразным – в популяции более старших детей, подростков и взрослых [9].

Традиции питания, существующие в разных странах и регионах мира, способны влиять на частоту аллергических реакций на разные пищевые продукты. Например, в Италии, как и в других европейских средиземноморских странах, часто имеют место аллергические реакции на свежие фрукты и овощи, в странах Северной Европы – аллергические реакции на рыбу (треску), в США – на арахис.

Существует мнение, что частота пищевой аллергии возрастает в результате использования генетически модифицированных продуктов. Между тем достоверных данных, которые подтверждали бы этот факт, нет, а результаты исследований показывают, что лица, имеющие аллергию к нативному продукту, аналогичным образом реагируют и на генетически модифицированный продукт [10]. Вместе с тем удаление основного аллергенного белка, например, из арахиса способно привести к созданию безопасного продукта [10]. Еще один распространенный миф – связь пищевой аллергии с пищевыми добавками: консервантами, красителями, ароматизаторами и т.д. Аллергические реакции на пищевые добавки редки: от 0,01 до 0,23% в общей популяции, поскольку большинство пищевых добавок имеет простую химическую структуру и низкий молекулярный вес [11].



Истинную IgE-обусловленную аллергию вызывают только ферменты и некоторые белки, получаемые из животных и растений и используемые в процессе приготовления пищи. Такие реакции могут быть индуцированы папаином, желатином, альфа-амилазой, кармином, аннато [11, 12].

Молекулярный вес большинства пищевых аллергенов от 10 до 70 kD. Аллергены с более высокой молекулярной массой должны быть фрагментированы. Это так называемые скрытые аллергены. В зависимости от температурного воздействия пищевые аллергены подразделяются на две группы: термостабильные (устойчивые к нагреванию) и термолабильные (не устойчивы к нагреванию).

В термостабильную группу аллергенов, характеризующихся линейной структурой белка, входят аллергены арахиса, рыбы, лактоглобулин молока, яичный альбумин. Все они устойчивы к высоким температурам и способны вызывать аллергические реакции даже после приготовления продукта.

Пищевые аллергены термолабильной группы имеют пространственную структуру белка. Под воздействием высокой температуры трехмерная структура белка изменяется и аллергены утрачивают активность. К этой группе отно-

сятся аллергены фруктов, овощей, мяса, которые часто утрачивают аллергенность при термической обработке, но активны в сырых фруктах и овощах.

Иммунологические механизмы и клинические проявления пищевой аллергии

В таблице 1 представлены иммунологические механизмы и развивающиеся на их основе клинические проявления пищевой аллергии [12]. Как видим, клинические проявления пищевой аллергии разнообразны и неспецифичны.

Симптомы пищевой аллергии могут появиться через несколько минут или часов после употребления в пищу «виновного» пищевого продукта и варьировать по тяжести – от легких до жизнеугрожающих. Клинические проявления наиболее распространенной IgE-обусловленной пищевой аллергии возникают, как правило, в течение нескольких минут или одного-двух часов после употребления пищевого аллергена и могут быть:

- локальными (оральный аллергический синдром);
- системными (анафилаксия);
- гастроинтестинальными (тошнота, рвота, боли в животе колющего или спастического характера, диарея);
- респираторными (ринит, бронхиальная астма);

- кожными (зуд, эритема (покраснение кожных покровов), крапивница и/или ангиоотек, атопический дерматит (участвуют и T-обусловленные реакции), кореподобная сыпь).

Тяжесть клинических проявлений пищевой аллергии зависит от количества и вида (сырой или приготовленный) съеденного продукта, сопутствующих обстоятельств (физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов, употребление алкоголя). Возраст пациента и имеющиеся у него заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит и др.) также влияют на тяжесть симптомов. Например, развитие наиболее тяжелого клинического проявления пищевой аллергии – анафилаксии зачастую определяется наличием таких факторов риска, как возраст больных (чаще у детей, подростков и лиц молодого возраста), наличие атопических заболеваний (прежде всего бронхиальной астмы) и/или адъювантных факторов (физическая нагрузка, стресс, гормональные изменения в течение менструального цикла, лекарственные средства: ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, кодеин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы и др.).

Одно из наиболее распространенных клинических проявлений пищевой аллергии у взрослых – крапивница. Она может сопровождаться ангиоотеком, развивающимся в результате отека глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки или подслизистых тканей. Обычная спонтанная крапивница может быть острой, если продолжается менее шести недель, и хронической в случае персистенции высыпаний более шести недель [13].

В патофизиологии крапивницы ключевую роль играют тучные клетки кожи, активация которых иммуно- или неиммунообусловленными триггерами приводит к высвобождению из них преформированных и вновь образованных медиаторов. При пищевой аллергии таким триггером

Таблица 1. Иммунологические механизмы и клинические проявления пищевой аллергии

Иммунологические механизмы	Клинические проявления
IgE-опосредованный	Оральный аллергический синдром Анафилаксия (в том числе индуцированная физической нагрузкой) Крапивница и ангиоотек Контактная крапивница Ринит и бронхиальная астма Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность
Комбинированный IgE- и клеточно-опосредованный	Атопический дерматит Эозинофильный эзофагит Эозинофильный гастроэнтерит
Не IgE-опосредованный (клеточный)	Пищевой энтероколит Пищевой проктоколит Аллергический контактный дерматит Синдром Хейнера



являются IgE-антитела к пищевому аллергену. Гистамин, брадикинин, лейкотриен C₄, простагландин D₂ и фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – основные биологически активные вещества, секретируемые тучной клеткой в ответ на взаимодействие пищевого аллергена со специфическими IgE, фиксированными на ее мембране. Эти медиаторы вызывают экстравазацию плазмы в дерму, что и приводит к формированию волдыря. Интенсивный зуд, сопровождающий этот процесс, – результат активации гистамином немиелинизированных С-волокон нервных окончаний в коже. Гистамин – естественный лиганд для четырех типов связанных с мембраной рецепторов – H₁, H₂, H₃, H₄. Наиболее изучены и значимы H₁- и H₂-рецепторы. Они присутствуют на многих типах клеток. H₁-рецепторы (постсинаптические) представлены в клетках гладких мышц бронхов, пищеварительной системы, мочевого пузыря, сердца и сосудов, головного мозга. H₂-рецепторы (постсинаптические) имеются на клетках слизистой желудка, матки, головного мозга. Активация H₁-рецепторов гистамина на эндотелиальных и гладкомышечных клетках приводит к увеличению проницаемости капилляров. Активация H₂-рецепторов гистамина приводит к вазодилатации артериол и венул.

Как известно, гистамин – важнейший медиатор аллергических реакций немедленного типа, обладающий широким спектром биологической активности, осуществляемой путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Основные фармакологические эффекты гистамина проявляются повышением проницаемости сосудов, отеком, гиперсекрецией и спазмом гладкой мускулатуры. Именно эти эффекты гистамина блокируют антигистаминные препараты. Однако из тучной клетки секретируются и другие медиаторы, которые также являются фармакологически активными субстанциями и вносят свой вклад в формирование

симптомов аллергической реакции. В частности, таким фармакологически активным медиатором тучной клетки является ФАТ.

Роль ФАТ в патогенезе пищевой аллергии и анафилаксии

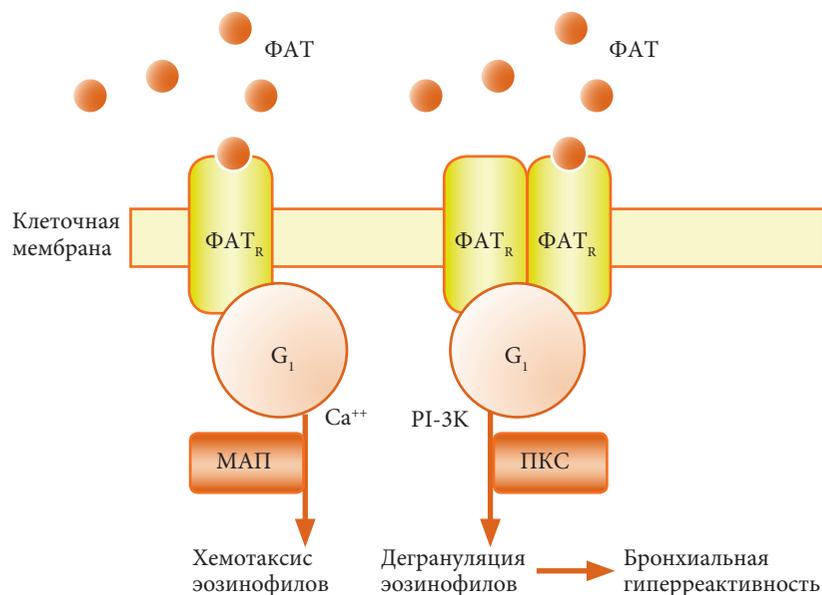
ФАТ – провоспалительный фосфолипид, синтезируемый клетками воспаления (базофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки) под воздействием бактерий и вирусов, иммунных комплексов, компонентов комплемента (C₃A, C₅A), а также в результате IgE-опосредованной стимуляции тучных клеток и базофилов, в том числе под воздействием пищевых аллергенов. ФАТ обладает следующими свойствами:

- вызывает агрегацию тромбоцитов;
- активирует тучные клетки легких человека;
- вызывает дегрануляцию эозинофилов мышей и человека;
- привлекает эозинофилы и нейтрофилы, активирует их;
- при ингаляционном пути введения может вызвать кратко-

временную бронхиальную гиперреактивность и бронхоконстрикцию;

- повышает сосудистую проницаемость, причем это действие в 1000 раз сильнее, чем у гистамина;
- стимулирует биосинтез циклооксигеназных (тромбоксан A₂) и липоксигеназных (цис-лейкотриены) продуктов [14–17].

Фармакологические эффекты ФАТ так же, как эффекты гистамина, реализуются через специальные рецепторы на клетках (G₁ и G₂), которые экспрессируются на тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах, В-лимфоцитах, кератиноцитах, клетках легкого, головного мозга, почек, печени, селезенки (рис. 2). Логично предположить, что блокада рецепторов ФАТ на клетках будет приводить к уменьшению или полной отмене фармакологических эффектов этого медиатора. Кроме того, циркулирующий уровень ФАТ контролируется активностью специальных ферментов ФАТ-ацетилгидролаз, приводящих к деградации ФАТ [18, 19].



ФАТ_R – мономерный и димерный рецепторы, G₁ и G₂ – G-белки, МАП – митоген-активируемая протеинкиназа, PI-3K – фосфоинозитид-3-киназа, ПКК – протеинкиназа С.

Рис. 2. Взаимодействие ФАТ со специфическими рецепторами на клетках



ФАТ участвует в патогенезе самого грозного проявления аллергической реакции – анафилаксии. Пищевая аллергия – одна из распространенных причин анафилаксии (и самая частая у детей). Как показали результаты исследования у животных, трансдукция биологических сигналов после связывания ФАТ со специфическими рецепторами на тромбоцитах, моноцитах, макрофагах и нейтрофилах приводит к манифестации симптомов анафилаксии [20]. Применение антагонистов ФАТ-рецепторов у мышей, кроликов и крыс предупреждает развитие анафилаксии [20]. Мыши, лишённые ФАТ-рецепторов, не развивают фатальную анафилаксию в отличие от обычных мышей [21]. Инактивация ФАТ-ацетилгидролазы также защищает от анафилаксии и позволяет предположить, что у лиц

со сниженным уровнем ФАТ-ацетилгидролаз следует ожидать тяжелые проявления анафилаксии.

R. Vadas и соавт. изучали плазменный уровень ФАТ и активность ФАТ-ацетилгидролазы у 41 пациента (26 женщин и 15 мужчин в возрасте от 15 до 74 лет) с анафилаксией и 23 контрольных больных без анафилаксии [22].

Проспективная часть исследования включала анализ плазменного уровня ФАТ и активности ФАТ-ацетилгидролазы в зависимости от тяжести системной реакции. В ретроспективную часть исследования вошли девять больных, умерших от тяжелой анафилаксии. Анафилактическая реакция у 22 пациентов была вызвана пищевыми продуктами, у 12 – лекарствами, у двоих – ужалением насекомых. У пяти пациентов была идиопатическая анафилаксия. Как показали результаты исследования, сывороточный уровень ФАТ прямо коррелировал, а активность ФАТ-ацетилгидролазы в сыворотке крови обратно коррелировала с тяжестью анафилаксии (рис. 3). У пациентов с фатальной анафилаксией на арахис уровень ФАТ в сыворотке крови был максимальным, тогда как активность ФАТ-ацетилгидролазы минимальной, что могло свидетельствовать об участии ФАТ-ацетилгидролазы и ФАТ в развитии тяжелой анафилаксии [22].

Таким образом, ФАТ обуславливает большинство гемодинамических нарушений при анафилаксии, вызывая выраженную редукцию коронарного кровотока и сократимости миокарда [23], прямой аритмогенный эффект за счет взаимодействия с ионными каналами на кардиомиоцитах [23], активируя эозинофилы и нейтрофилы в миокарде [24], в системном кровотоке периферическую вазодилатацию с относительной гиповолемией и тяжелой гипотензией [24].

Кроме того, ФАТ-активируемая агрегация тромбоцитов является основной причиной ДВС-синдрома, часто ассоциированно-

го с тяжелой анафилаксией [25]. Важно, что большая часть сердечно-сосудистых эффектов ФАТ вызывается пикомолярными концентрациями медиатора, что обуславливает необходимость контроля эффектов ФАТ.

Диагностика пищевой аллергии

Учитывая неспецифичность клинических проявлений пищевой аллергии, основное внимание следует уделять связи симптомов с пищевыми продуктами. При этом надо помнить, что аллергическая реакция может быть спровоцирована не только при употреблении/проглатывании пищевого аллергена, но и при его поступлении в организм ингаляционным путем или при контакте с кожей. Тщательно собранный анамнез и анализ пищевого рациона нередко позволяют определить пищевой аллерген. На рисунке 4 представлен алгоритм диагностики пищевой аллергии, предложенный международными экспертами [1]. Результаты исследований свидетельствуют, что прогностическая ценность анамнеза и клинических симптомов для диагностики немедленной пищевой аллергии (изолированно или в комбинации с кожными тестами или определением специфических IgE в сыворотке крови) составляет от 50 до 100% [26–28]. При наличии клинических симптомов их редукция в результате назначения элиминационной диеты с исключением подозреваемого пищевого аллергена на две – четыре недели служит дополнительным подтверждением диагноза пищевой аллергии. Кожные тесты и определение специфических IgE-антител к пищевым аллергенам считаются первостепенными в диагностике немедленной IgE-обусловленной аллергии. Однако как и анамнез, эти тесты не всегда способны точно диагностировать пищевую аллергию. Именно поэтому диагностическая элиминационная диета и оральная провокационный тест с подозреваемым пищевым аллергеном являются необходимыми диагностическими приемами для подтверждения

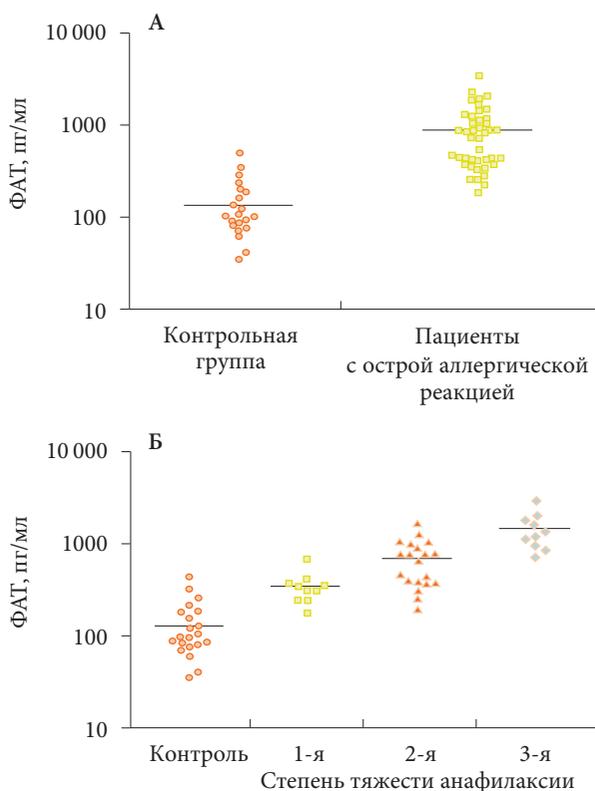


Рис. 3. Уровень ФАТ в сыворотке крови: повышен у больных с острой аллергической реакцией по сравнению с пациентами контрольной группы (А) и коррелирует с тяжестью анафилаксии больных (Б)



диагноза как IgE-обусловленной, так и не IgE-обусловленной пищевой аллергии.

Вместе с тем для большинства пищевых аллергенов положительный результат кожного прик-теста с аллергенными экстрактами хорошего качества высоко коррелирует с клиническими симптомами. В отсутствие таких диагностических аллергенов и/или при подозрении на участие минорных или нестабильных аллергенов (фрукты и овощи) возможна постановка кожных тестов с нативными продуктами [1]. Для подтверждения диагноза индуцированных пищей энтеропатий необходимо проведение эндоскопических исследований и биопсии.

Современные методы молекулярной или компонентной диагностики позволяют выявить специфические IgE (sIgE) против главных (мажорных) антигенов пищевых продуктов, что увеличивает специфичность метода диагностики и может быть полезно в случае неубедительных данных кожных тестов и результатов определения sIgE. Например, определение sIgE к главному аллергену арахиса Ara h2 показывает 100%-ную чувствительность и 70–80%-ную специфичность [29], а определение омега-5-глиадина имеет высокую диагностическую значимость для пищевой аллергии к пшенице, индуцированной физической нагрузкой [30]. Методы молекулярной аллергической диагностики в настоящее время широко изучаются и активно внедряются в клиническую практику.

В современном Европейском руководстве по пищевой аллергии вновь обращается внимание на то, что такие тесты, как биорезонансная диагностика, иридодиагностика, кинезиология и диагностика по волосам, а также цитотоксические тесты и определение IgG и IgG₄, не являются валидизированными методами и не могут быть рекомендованы для диагностики пищевой аллергии [1]. Так, наличие специфических к пищевым аллергенам IgG₄ свидетельствует лишь о том, что пациент, особенно с атопичес-



Рис. 4. Алгоритм диагностики пищевой аллергии (sIgE – специфические IgE)

ким заболеванием, многократно и длительно контактировал с данным пищевым продуктом, который воспринимается иммунной системой как чужеродный белок. Она реагирует на него синтезом антител (IgG₄), не обладающих сенсibilизирующей и функциональной высвобождения медиаторов аллергической реакции.

Как уже отмечалось, провокационный оральнй тест в большинстве случаев является обязательным диагностическим приемом для подтверждения диагноза пищевой аллергии, а двойной слепой плацебоконтролируемый провокационный тест уже давно признан золотым стандартом диагностики пищевой аллергии. Провокационный тест с пищевыми аллергенами может быть открытым и слепым. В настоящее время опубликованы специальные руководства по проведению оральнго провокационного теста с пищевыми аллергенами, содержащие все детали процедуры, дозы и виды аллергенов [31, 32].

Лечение пищевой аллергии

Лечение пищевой аллергии складывается из симптоматической

терапии в период клинических проявлений и профилактической стратегии для минимизации риска будущих реакций аллергической пищевой гиперчувствительности, предусматривающей прежде всего элиминационную диету с исключением аллергенного пищевого продукта, образование пациента и разработку фармакологической и нефармакологической стратегии в отношении возможных будущих реакций. Активно исследуются возможности аллергенспецифической иммунотерапии пищевой аллергии, которая демонстрирует многообещающие результаты, но пока не рекомендована для клинической практики [33].

Симптоматическое лечение пищевой аллергии в период клинических проявлений определяется видом и тяжестью симптомов. При развитии анафилаксии первостепенным препаратом считается адреналин. При кожных и гастроинтестинальных проявлениях применяются антигистаминные и глюкокортикостероидные (ГКС) препараты. Респираторные симптомы эффективно устраняются антигистаминными, бронхолитическими препаратами или ГКС.



Таблица 2. Антигистаминные препараты (классификация, химическое и оригинальное торговое наименование)

Антигистаминные препараты	
седативные (первого поколения)	неседативные (второго поколения)
Дифенгидрамин (Димедрол)	Лоратадин (Кларитин)
Клемастин (Тавегил)	Цетиризин (Зиртек)
Прометазин (Пипольфен)	Фексофенадин (Телфаст)
Мехитазин (Прималан)	Эбастин (Кестин)
Хлоропирамин (Супрастин)	Дезлоратадин (Эриус)
Диметинден (Фенистил)	Левоцетиризин (Ксизал)
Гидроксизин (Атаракс)	Рупатадин (Рупафин)
Ципрогептадин (Перитол)	Для местного применения
Хифенадин (Фенкарол)	Азеластин (Аллергодил)
Секвифенадин (Бикарфен)	Олопатадин (Опатанол)
	Левокабастин (Тизин Алерджи, Визин Алерджи)

Роль антигистаминных препаратов в лечении симптомов пищевой аллергии

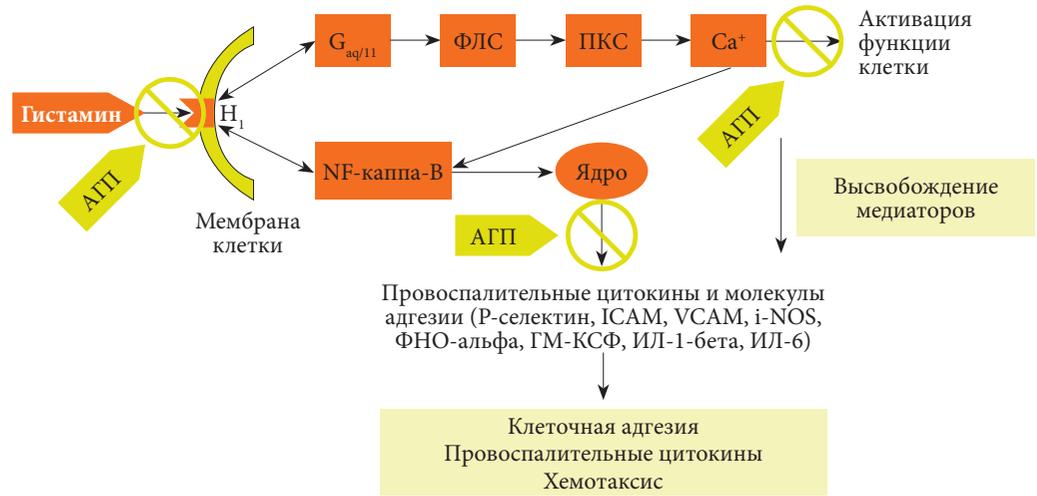
Систематический обзор, выполненный в рамках Европейского руководства по пищевой аллергии и посвященный неотложной и длительной терапии пищевой аллергии, показал, что доказательных данных о неотложной терапии нежизнеугрожающих проявлений пищевой аллергии мало. Однако применение H_1 -антигистаминных препаратов может быть эффективно. Результаты трех рандомизированных и двух нерандомизированных клинических исследований продемонстрировали влияние данных препаратов на симптомы перекрестной реактивности у больных поллинозом [34]. Обратите внимание: эффективность антигистаминных препаратов в лечении более тяжелых реакций пищевой аллергии не отмечена, а профилактическое назначение антигистаминных препаратов может маскировать ранние симптомы анафилаксии и приводить к отсроченному назначению адреналина. Поэтому антигистаминные препараты назначаются при уже развившихся, не угрожающих жизни симптомах пищевой аллергии, таких как оральный аллергический синдром, крапивница, атопический дерматит, аллергический ринит.

Существует две группы антигистаминных препаратов: первого (седативные) и второго (неседативные) поколения (табл. 2). Использование антигистаминных препаратов первого поколения ограничивается их побочными эффектами: выраженным седативным действием, холинергическим, адренергическим эффектами, коротким периодом действия, быстрым развитием тахифилаксии. Описаны неблагоприятные, потенцирующие взаимодействия этой группы препаратов с алкоголем, психотропными и снотворными средствами. Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Противогистаминное действие этих препаратов проявляется быстро (в течение 1–2 часов) и длится до 12–24 часов. Соответственно они применяются один, максимум два раза в сутки. Антигистаминные препараты второго поколения практически лишены или обладают незначительным седативным действием, которое обычно не отличается от эффекта плацебо, не влияют на холинергические и адренергические рецепторы или это влияние незначительно. Данные препараты эффективны в отношении купирования симптомов немедленной аллергической реакции и крапивницы. Причем

этот эффект дозозависимый [35]. В экспериментальных исследованиях показано, что спектр их фармакологической активности не ограничивается связыванием с H_1 -гистаминовыми рецепторами, с которыми они взаимодействуют по принципу обратных агонистов, стабилизируя H_1 -рецептор в неактивном состоянии [36]. Антигистаминные препараты подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1) и P-селектина) и некоторых цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, GM-KCF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)). Эти данные позволяют говорить о наличии у современных антигистаминных препаратов противовоспалительного эффекта, опосредованного даун-регуляцией, то есть снижением экспрессии транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF-kappa B) и активирующий протеин 1 (AP-1), отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул [37] (рис. 5). В соответствии с рекомендациями Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN), Европейского дерматологического сообщества (European Dermatology Forum, EDF), Всемирной организации по аллергологии (World Allergy Organization, WAO) седативные антигистаминные препараты первого поколения больше не должны использоваться в качестве терапии первого выбора, за исключением случаев, когда антигистаминные препараты второго поколения недоступны или когда преимущества их использования перевешивают рис-



ки [38]. В частности, речь идет о парентеральном введении антигистаминных препаратов. Как известно, парентеральных форм антигистаминных препаратов второго поколения пока нет. На отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий выбор антигистаминных препаратов второго поколения. Особого внимания заслуживает относительно новый антигистаминный препарат рупатадин. Особенностью молекулы рупатадина является способность оказывать антагонистическое действие не только по отношению к H_1 -гистаминовым рецепторам, но и ФАТ-рецепторам. При этом рупатадин демонстрирует высокое сродство к этим рецепторам. Исследования рупатадина *in vitro* в высокой концентрации показали подавление дегрануляции тучных клеток, вызванной иммунологическими и неиммунологическими раздражителями, подавление хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, а также высвобождения цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ, фактора некроза опухоли альфа) из тучных клеток и моноцитов человека. Кроме того, рупатадин вызывал дозозависимое подавление экспрессии молекул адгезии нейтрофилов [39–42]. Вследствие селективности в отношении периферических H_1 -гистаминовых рецепторов рупатадин не оказывает значительного влияния на активность центральной нервной системы в дозах 10 или 20 мг/ день [42]. Некоторые из его метаболитов (дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин) сохраняют антигистаминную активность и могут вносить свой вклад в общую эффективность препарата. Поскольку выброс гистамина – ключевое звено в патогенезе аллергической реакции немедленного типа, в том числе в ответ на пищевой аллерген, закономерно ожидать, что назначение рупатадина при кожных (крапивница) и респираторных (аллергический ринит) проявлениях пищевой аллергии будет эффективно купировать симптомы.



AGP – антигистаминный препарат, ФЛС – фосфолипаза С, ПКС – протеинкиназа С, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.

Рис. 5. Эффекты взаимодействия агониста (гистамин) и обратного агониста (антигистаминный препарат) с H_1 -рецептором

Высокую эффективность рупатадина в отношении контроля симптомов крапивницы подтверждают результаты рандомизированного двойного слепого клинического исследования. В ходе исследования сравнивали эффективность и безопасность рупатадина с таковыми другого хорошо известного и эффективного антигистаминного препарата – цетиризина у больных хронической спонтанной крапивницей [43]. У всех пациентов (70 больных) за шесть недель терапии произошло значимое уменьшение симптомов крапивницы и выраженности зуда. Однако достоверно более выраженная положительная динамика заболевания отмечалась у пациентов, получавших рупатадин. Общее число нежелательных явлений составило 39 и 21% для цетиризина и рупатадина соответственно, седативный эффект чаще отмечался на фоне применения цетиризина (8 vs 4) (рис. 6) [43]. Таким образом, двойной механизм действия рупатадина, проявляющийся выраженной селективной блокадой H_1 -рецепторов и значительной ингибиторной активностью по отношению к ФАТ-рецепторам, реализуется в высокой клини-

ческой эффективности препарата в отношении кожных проявлений аллергии и симптомов аллергического ринита, что было продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 10 мг рупатадина, и рекомендован для однократного применения при симптоматическом лечении аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет).

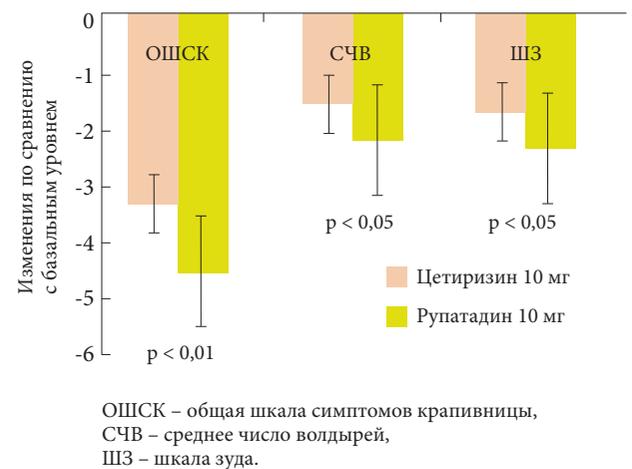


Рис. 6. Сравнительная эффективность рупатадина и цетиризина у больных хронической спонтанной крапивницей

**Заключение**

Клинические проявления пищевой аллергии неспецифичны и разнообразны, но в основе большинства из них лежит немедленная аллергическая реакция с участием IgE-антител. Тщательно собранный анамнез и анализ пищевого рациона нередко позволяют предположить, а кожные тесты и определение специфических IgE установить пищевой аллерген. Однако окончательно верифицировать диагноз пищевой аллергии позволяет только провокационный тест. Лечение пищевой аллергии складывается из симптоматической

терапии в период клинических проявлений и профилактической стратегии для минимизации риска будущих реакций, включающей элиминационную диету с исключением аллергенного пищевого продукта, образование пациента и разработку фармакологической и нефармакологической стратегий в отношении возможных реакций. Современные антигистаминные препараты второго поколения являются эффективными средствами для купирования не угрожающих жизни симптомов пищевой аллергии, таких как оральный аллергический синдром, крапивни-

ца, аллергический ринит. Одним из представителей данного класса препаратов является рупатадин, обладающий двойным механизмом действия: выраженной селективной блокадой H_1 -рецепторов и значительной ингибиторной активностью по отношению к ФАТ-рецепторам, что реализуется высокой клинической эффективностью препарата в отношении кожных проявлений аллергии и симптомов аллергического ринита. Это позволяет рекомендовать рупатадин для лечения не угрожающих жизни симптомов пищевой аллергии у взрослых и подростков с 12 лет. 🍀

Литература

- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 8. P. 1008–1025.
- Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 1. P. 62–75.
- Eigenmann P.A., Sicherer S.H., Borkowski T.A. et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis // *Pediatrics*. 1998. Vol. 101. № 3. E8.
- Burks A.W., James J.M., Hiegel A. et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions // *J. Pediatr*. 1998. Vol. 132. № 1. P. 132–136.
- Kumar R., Kumari D., Srivastava P. et al. Prevalence of food allergy and its impact on bronchial asthma and rhinitis patients // *Allergy*. 2007. Vol. 62. Suppl. 83. P. 167–551.
- Volonakis M., Katsarou-Katsari A., Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria // *Ann. Allergy*. 1992. Vol. 69. № 1. P. 61–65.
- Simons F.E., Arduzzo L.R., Bilò M.B. et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011. Vol. 127. № 3. P. 587–593.
- Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. 2001. Vol. 56. № 9. P. 813–824.
- Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 8. P. 992–1007.
- Herman E. Genetically modified soybeans and food allergies // *J. Exp. Bot*. 2003. Vol. 54. № 386. P. 1317–1319.
- Rajan J.P., Simon R.A., Bosso J.V. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2014. Vol. 2. № 2. P. 168–171.
- Ortolani C., Bruijnzeel-Koomen C., Bengtsson U. et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee // *Allergy*. 1999. Vol. 54. № 1. P. 27–45.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
- Stafforini D.M., McIntyre T.M., Zimmerman G.A., Prescott S.M. Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2003. Vol. 40. № 6. P. 643–672.
- Uhlig S., Göggel R., Engel S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung // *Pharmacol. Rep*. 2005. Suppl. 57. P. 206–221.
- Dyer K.D., Percopo C.M., Xie Z. et al. Mouse and human eosinophils degranulate in response to platelet-activating factor (PAF) and lysoPAF via a PAF-receptor-independent mechanism: evidence for a novel receptor // *J. Immunol*. 2010. Vol. 184. № 11. P. 6327–6334.
- Kajiwara N., Sasaki T., Bradding P. et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 125. № 5. P. 1137–1145.
- Stafforini D.M., McIntyre T.M., Carter M.E., Prescott S.M. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor // *J. Biol. Chem*. 1987. Vol. 262. № 9. P. 4215–4222.
- Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. Vol. 1761. № 11. P. 1359–1372.
- Finkelman F.D., Rothenberg M.E., Brandt E.B. et al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol. 115. № 3. P. 449–457.
- Ishii S., Kuwaki T., Nagase T. et al. Impaired anaphylactic responses with intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor // *J. Exp. Med*. 1998. Vol. 187. № 11. P. 1779–1788.

ОТОРВИСЬ ОТ АЛЛЕРГИИ



Рупафин быстро и эффективно снимает симптомы всех форм аллергического ринита и крапивницы²

- Блокирует H1 и ТАФ** рецепторы³
- Рупафин (рупатадин) относится к неседативным антигистаминным препаратам⁴
 - В дозе, рекомендованной к приему – 10 мг – Рупафин:
 - не влияет на управление автомобилем⁵
 - не влияет на выполнение задач, требующих концентрации внимания, не угнетает когнитивные функции⁶
 - не усиливает действие алкоголя⁶
- Рупафин имеет длительное действие, позволяющее принимать препарат 1 раз в день²
- Рупафин можно применять так долго, сколько это необходимо^{7,8}



РУПАФИН® МНН: рупатадин. **Показания к применению:** симптоматическое лечение аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены), почечная недостаточность, печеночная недостаточность, беременность и период лактации, редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** пациенты с удлинённым интервалом QT, нескорректированной гипокалиемией, стойкими проаритмическими состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда; пожилые пациенты (65 лет и старше), одновременный прием со статинами, одновременный прием с грейпфрутовым соком. **Применение при беременности и в период лактации:** препарат Рупафин® противопоказан к применению во время беременности и в период лактации. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. У взрослых и детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг (одна таблетка) один раз в день. Побочное действие: сонливость, головная боль, головокружение, усталость, астения; сухость во рту. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка:** в литературе не описано случаев передозировки препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение рупатадина в дозе 20 мг и кетоконазола или эритромицина усиливает системное действие рупатадина в 10 раз и последних – в 2-3 раза. Одновременный прием рупатадина и грейпфрутового сока в 3,5 раза усиливает общее действие рупатадина. Доза 20 мг усиливает изменения, вызванные приемом алкоголя. Рупатадин следует с осторожностью применять одновременно со статинами. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** при применении препарата в дозе 10 мг не было отмечено влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения Рупафином®. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь со специалистом. Полная информация представлена в инструкции по применению.** ИМП от 28.11.2012

* От момента воздействия аллергена¹

** ТАФ – тромбодит-активирующий фактор

1. Stubner P, et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 99: 37-44.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Рупафин (рупатадин) ЛП-000960-281112 от 28.11.2012

3. Izquierdo I, et al. Rupatadine, a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 451-468

4. Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // *AIergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

5. Vuorman E, et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 289-97

6. Barbanč MJ. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 13-26

7. Fanfani S, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2008; 63 (7): 924-31.

8. Valero A, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Drug Safety*. 2009; 32 (1): 33-42.

RURUP130520 / 29.11.2013

Реклама

ООО "Эбботт Лэбораториз"
Адрес: 125171, г. Москва, Ленинградское ш.,
дом 16а, строение 1, бизнес-центр "Метрополис",
Тел.: (495) 2584280, www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life



22. Vadas P., Gold M., Perelman B. et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 1. P. 28–35.
23. Montrucchio G., Alloatti G., Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology // Physiol. Rev. 2000. Vol. 80. № 4. P. 1669–1699.
24. Braquet P., Touqui L., Shen T.Y., Vargaftig B.B. Perspectives in platelet-activating factor research // Pharmacol. Rev. 1987. Vol. 39. № 2. P. 97–145.
25. Choi I.H., Ha T.Y., Lee D.G. et al. Occurrence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in active systemic anaphylaxis: role of platelet-activating factor // Clin. Exp. Immunol. 1995. Vol. 100. № 3. P. 390–394.
26. Niggemann B., Sielaff B., Beyer K. et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis // Clin. Exp. Allergy. 1999. Vol. 29. № 1. P. 91–96.
27. Breuer K., Heratizadeh A., Wulf A. et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis // Clin. Exp. Allergy. 2004. Vol. 34. № 5. P. 817–824.
28. Sampson H.A. Food allergy-accurately identifying clinical reactivity // Allergy. 2005. Vol. 60. Suppl. 79. P. 19–24.
29. Eller E., Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients // Allergy. 2013. Vol. 68. № 2. P. 190–194.
30. Morita E., Matsuo H., Chinuki Y. et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // Allergol. Int. 2009. Vol. 58. № 4. P. 493–498.
31. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // Allergy. 2004. Vol. 59. № 7. P. 690–697.
32. Sampson H.A., Gerth van Wijk R., Bindslev-Jensen C. et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. № 6. P. 1260–1274.
33. Lack G. Clinical practice. Food allergy // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 12. P. 1252–1260.
34. De Silva D., Geromi M., Panesar S.S. et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review // Allergy. 2014. Vol. 69. № 2. P. 159–167.
35. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // J. Allergy. Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 3. P. 676–682.
36. Leurs R., Church M.K., Taghialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // Clin. Exp. Allergy. 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.
37. Holden N.S., Gong W., King E.M. et al. Potentiation of NF-kappaB-dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 152. № 6. P. 891–902.
38. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
39. Church M.K., Máspero J.F., Maurer M., Ryan D. The scope of pharmacological and clinical effects of modern antihistamines, with a special focus on rupatadine: proceedings from a satellite symposium held at the 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009 // World Allergy Organ. J. 2010. Vol. 3. Suppl. 4. P. S1–S16.
40. Queralt M., Brazis P., Merlos M. et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1 // Inflamm. Res. 2000. Vol. 49. № 7. P. 355–360.
41. Barrón S., Ramis I., García-Rafanell J., Merlos M. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. Methods Find // Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 27. Suppl. 2.
42. Инструкция по медицинскому применению препарата Рупафин®.
43. Dakhale G.N., Shinde A.T., Mahatme M.S. et al. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial // Int. J. Dermatol. 2014. Vol. 53. № 5. P. 643–649.

A Role of Second Generation Antihistamines in Treatment of Clinical Manifestations of Food Allergy in Youngsters and Adults

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

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

Food allergy is a topical problem of modern world. Millions of people (children, youngsters, adults) suffer from this disease. During recent decades, incidence rate for food allergy tended to increase. Here, a role for modern antihistamines is being examined for treatment primarily of skin symptoms of allergic reaction against dietary products in adults and youngsters. Moreover, issues related to incidence rate of food allergy, classification of food hypersensitivity reactions, immunological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic and therapeutic approaches are discussed.

Key words: food allergy, food hypersensitivity, antihistamines

XIII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11—13 декабря 2014 года

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, пр-т Вернадского, д. 84, корп. 2

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ

Ассоциация педиатров-инфекционистов

Департамент здравоохранения г. Москвы

НП «Национальная медицинская палата»

Российская академия медицинских наук

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Союз педиатров России

Основные научные направления конгресса:

1. Инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
2. Острые кишечные инфекции рота- и норовирусной этиологии
3. ВИЧ-инфекция у детей: эпидемиология, диагностика, лечение
4. Природно-очаговые инфекции
5. Лихорадка Западного Нила, новая среда обитания
6. Инфекционные заболевания центральной нервной системы
7. Инфекции семейства Herpesviridae
8. Стандарты оказания неотложной помощи детям с инфекционными заболеваниями
9. Инновационные методы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней
10. Иммунореабилитация детей с инфекционными заболеваниями
11. Подготовка и повышение квалификации педиатров-инфекционистов
12. Иммунопрофилактика инфекционных болезней

В рамках конгресса пройдет школа клинического иммунолога

Регистрационный взнос в размере 900,00 (Девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов: Московский банк Сбербанка России (ОАО), г. Москва, ИНН 7715357788, КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225.

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса должна быть выслана в адрес кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ по e-mail. В регистрационный взнос входит: оплата присутствия на всех заседаниях, оплата бейджа и портфеля участника конгресса, размещения тезисов в сборнике конгресса.

Тезисы принимаются до 30 октября 2014 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail: chinf-tezis@mail.ru. Работы, присланные по факсу, приниматься не будут.

Правила оформления тезисов. Редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается жирным шрифтом без сокращений строчными буквами, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов. Для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должны быть высланы на chinf-tezis@mail.ru с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых. В рамках конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет конгресса.

Выставка. Параллельно с заседанием конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представляют современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей. Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов (8(499)236-25-51, 8(916)516-22-57 Шамшева Ольга Васильевна, ch-infection@mail.ru).

Гостиница. По вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне (8(965)289-12-27, chinf-tezis@mail.ru). Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Контактные данные организационного комитета:
chinf-tezis@mail.ru
www.detinf.ru



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении и профилактике респираторных аллергических заболеваний

Н.П. Княжеская

Адрес для переписки: Надежда Павловна Княжеская, kniajeskaia@mail.ru

Пациентам с аллергическими заболеваниями респираторного тракта свойственны клинические и иммунологические особенности течения инфекционного и аллергического процесса. Это служит основанием для использования в лечении данной группы пациентов бактериальных лизатов, в частности Бронхо-Ваксома. Основное действие этого препарата заключается в стимуляции как неспецифической, так и специфической защиты организма от бактериальных патогенов, антигены которых входят в его состав, за счет увеличения концентрации специфических антител. Бронхо-Ваксом применяется более чем в 60 странах мира на протяжении почти 30 лет.

Как показали результаты исследований, применение Бронхо-Ваксома в комплексной терапии пациентов с аллергической патологией органов дыхания с целью профилактики и лечения интеркуррентных острых респираторных инфекций (ОРВИ) и связанных с ними обострений аллергической патологии способствовало уменьшению частоты и продолжительности ОРВИ в 1,5–2 раза, частоты обострений хронических инфекций носоглотки и респираторного тракта.

Кроме того, на фоне приема препарата снижалась потребность в назначении антибиотиков. Доказанным следствием применения препарата у пациентов с бронхиальной астмой является только уменьшение потребности в бронходилататорах.

При этом профиль безопасности Бронхо-Ваксома сопоставим с таковым плацебо.

Ключевые слова: аллергические заболевания, бактериальные лизаты, Бронхо-Ваксом

Актуальность

Бронхо-Ваксом относится к хорошо изученным в клинической практике препаратам с доказанной в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. Существует прямая связь между вирусно-бактериальной инфекцией и развитием аллергических заболеваний респираторного тракта.

Эволюцию атопических заболеваний изучали в Германии у 1314 детей на протяжении семи лет [1]. К группе высокого риска были отнесены 38% детей, имевших положительный семейный анамнез атопии или уровни общего иммуноглобулина (Ig) E в пуповинной крови выше 0,9 кЕ/л. К трем месяцам у 69% младенцев этой группы развился атопический дерматит, к пяти годам отмечалась повышенная чувствительность к аэроаллергенам. К пятилетнему возрасту у 50% детей, у которых наблюдались раннее развитие атопического дерматита и наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, имели место аллергическое заболевание верхних дыхательных путей или бронхиальная астма. К семи годам частота сенсибилизации к аэроаллергенам в группе высокого риска возросла до 77%.



Наиболее распространенным бактериальным агентом, вызывающим острые и обострение хронических заболеваний дыхательных путей у детей, является *Streptococcus pneumoniae* (28,5%) [2, 3].

Механизм действия препарата Бронхо-Ваксом

В последние годы препараты, содержащие лизаты бактерий, привлекают интерес многих специалистов. Основное применение таких средств связано прежде всего с профилактикой инфекций носоглотки и респираторного тракта. Препарат Бронхо-Ваксом включает лиофилизированные экстракты восьми возбудителей: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *K. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*. Бронхо-Ваксом оказывает активирующее действие на иммунокомпетентные клетки лимфоидной ткани кишечника (пейеровы бляшки). Стимулированные антигенами лизата, В-лимфоциты мигрируют в респираторный тракт через кровеносные и лимфатические пути, где созревают в плазматические клетки, продуцирующие антитела соответствующей антигенной специфичности.

IgA фиксируется на слизистых оболочках, поддерживает их барьерную функцию, взаимодействует со специфическими антигенами бактерий. Не случайно при изучении механизма действия Бронхо-Ваксома особое внимание уделяется его влиянию на синтез и повышение уровня IgA в крови и слюне. Бронхо-Ваксом также вызывает активацию клеточного иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺ и CD3⁺CD16⁺-клетки), повышение функциональной активности макрофагов и выработку ряда цитокинов и медиаторов (интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, 2, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) гамма, нейтрофил-активирующего фактора). Повышение уровня IgG усиливает межклеточные взаимодействия макрофагов, киллеров. Как следствие – гибель бактериальной инфекции и повышение активности иммунной системы. Бронхо-Ваксом

влияет на разные звенья иммунного ответа [4, 5]:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в том числе альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой оболочке дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток (natural killer – естественные киллеры);
- увеличивает выработку важнейших цитокинов: ИФН-гамма, ИЛ-1, 2, 6, 8, ФНО-альфа, нейтрофил-активирующего фактора, простагландина E2, ИФН-альфа;
- улучшает взаимодействие иммунокомпетентных клеток, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- снижает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Бронхо-Ваксом и бронхиальная астма

Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности и возникновение обструктивных проявлений у детей. Бронхиальный эпителий может продуцировать и отвечать на сигналы иммунных клеток, которые вовлечены в инициацию и созревание врожденного и адаптивного иммунного ответа, включая воспалительный ответ к патогенам, Th₂-ответ, структурные изменения дыхательных путей и ангиогенез [6]. Доказано, что повреждение вирусами эпителия

слизистой оболочки бронхов приводит к повышению ее проницаемости для аллергенов и поллютантов, увеличению продукции IgE и обнажению сенсорных нервных волокон подслизистого слоя. В результате повышается бронхиальная гиперреактивность. Активация некоторыми вирусными антигенами CD8⁺ Т-клеток приводит к переключению их на фенотип Th₂-клеток с развитием эозинофильного воспаления при помощи секреции этими клетками ИЛ-5 с одновременным снижением синтеза ИФН-гамма, супрессии Th₁-иммунного ответа [6, 7]. Нередко в дебюте бронхиальной астмы у детей отмечаются повторные респираторные вирусные инфекции с развитием бронхообструктивного синдрома. При персистенции бактерий и вирусов (хламидии, микоплазмы, герпетическая группа вирусов) в респираторном тракте повышается бронхиальная гиперреактивность, изменяется реактивность самого организма и развиваются аллергические заболевания [8–10].

Таким образом, вирусная респираторная инфекция относится к числу факторов, усугубляющих течение респираторной аллергии (стимулирует формирование гиперреактивности слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей). Иммунный ответ под воздействием респираторных вирусов характеризуется прежде всего их депрессивным влиянием на макрофаги. При этом блокируются внутриклеточные бактерицидные процессы, что предопределяет предрасположенность к бактериальной инвазии [11–13]. Именно поэтому терапия пациентов с аллергическими заболеваниями должна быть направлена на обеспечение контроля всех симптомов респираторной инфекции с учетом переносимости лекарственных препаратов и исключением полипрагмазии.

Используемые в настоящее время препараты позволяют не только воздействовать непосредственно на возбудителя инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции, как специфические, так и неспецифические. Не случайно

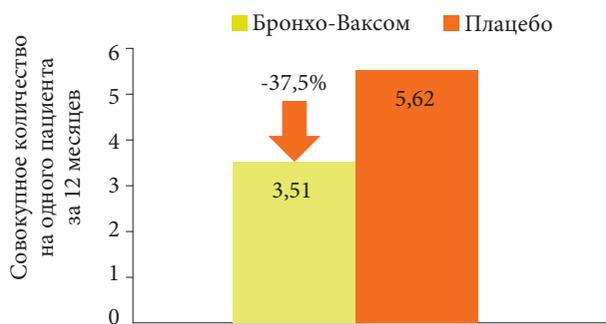


Рисунок. Эффективность Бронхо-Ваксома в снижении количества острых назофарингитов у детей с приступами обструкции в анамнезе

научный интерес к неспецифической профилактике инфекций дыхательных путей иммуномодуляторами, в том числе бактериальными лизатами, постоянно растет.

В 2010 г. было опубликовано исследование С.Н. Razi и соавт. о влиянии Бронхо-Ваксома на общее количество приступов обструкции, индуцированных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в течение 12 месяцев у детей [14]. Это было рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельными группами, которое проводилось с августа 2007 г. по сентябрь 2008 г. В исследовании участвовали 75 детей в возрасте от года до шести лет с рецидивирующими приступами обструкции. Как показали результаты, количество приступов обструкции, вызванных ОРВИ, в группе пациентов, принимавших Бронхо-Ваксом, было на 37,9% ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Бронхо-Ваксом на 31,4% снижал число эпизодов острых ин-

фекций дыхательных путей у детей с эпизодами обструкции в анамнезе ($p < 0,001$) и на 37,5% количество острых назофарингитов у детей с приступами обструкции в анамнезе (см. рисунок).

В других клинических исследованиях у детей с частыми ОРВИ, принимавших Бронхо-Ваксом, снижалось число обострений бронхитов, бронхиальной астмы, ринитов, отитов и риносинуситов. Значительно уменьшалась потребность в назначении антибиотиков [2, 3, 15–18].

Бронхо-Ваксом и риносинусит

На фоне приема Бронхо-Ваксома детьми с хроническим риносинуситом снижается частота рецидивов и тяжесть симптомов, повышается уровень IgA в крови [19]. При добавлении Бронхо-Ваксома к стандартной терапии хронического синусита снижается количество обострений заболевания, выраженность основных симптомов, улучшается рентгенологическая картина пазух носа [20, 21]. Бронхо-Ваксом является иммуномодулятором, который рекомендован в качестве дополнения к стандартной терапии хронического риносинусита, не сопровождающегося полипами (уровень доказательности А). Обратите внимание: применение Бронхо-Ваксома также снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств, особенно антибиотиков. Это позволяет избежать иммуносупрессивного действия последних, появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибио-

тикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение [21, 22]. Эффективность и безопасность использования препарата Бронхо-Ваксом у детей с аллергическими заболеваниями продемонстрированы, в частности, в исследованиях российских ученых [17–19, 23].

Заключение

Клинические и иммунологические особенности течения инфекционного процесса у пациентов с аллергическими заболеваниями служат основанием для использования иммуномодуляторов группы бактериальных лизатов. Основное действие, оказываемое этой группой препаратов, – стимуляция неспецифической и специфической защиты организма от бактериальных патогенов, антигены которых входят в состав препарата, за счет увеличения концентрации специфических антител [24]. Отметим, что применение Бронхо-Ваксома оправдано и с фармакоэкономической позиции. В ходе двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показано, что использование препарата у детей с частыми респираторными инфекциями позволяет уменьшить число пропусков школы, количество выданных родителям больничных листов по уходу за ребенком, а также затраты на приобретение лекарственных средств [25]. Назначение одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций. Важно проводить профилактические курсы как в осенний, так и весенний период. 🌿

Литература

1. Lau S., Nickel R., Niggemann B. et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS) // Paediatr. Respir. Rev. 2002. Vol. 3. № 3. P. 265–272.
2. Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // Chest. 2001. Vol. 119. № 6. P. 1742–1748.
3. Jara-Pérez J.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // Clin. Ther. 2000. Vol. 22. № 6. P. 748–759.
4. Roth M., Keul R., Papakonstantinou E. et al. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts // Eur. Respir. Rev. 1996. Vol. 6. № 38. P. 171–175.
5. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies // Respiration. 1994. Vol. 61. Suppl. 1. P. 8–15.
6. Wright R.O., Tsaih S.W., Schwartz J. et al. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic // J. Pediatr. 2003. Vol. 142. № 1. P. 9–14.
7. Coyle A.J., Bertrand C., Tsuyuki S. et al. IL-4 differentiates naive CD8+ T cells to a 'Th2-like' phenotype: a link between



- viral infections and bronchial asthma // Ann. NY Acad. Sci. 1996. № 796. P. 97–103.
8. *Гуцин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998.
 9. *Балаболкин И.И.* Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
 10. *Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б.* Герпетическая инфекция у детей с аллергическими заболеваниями // Детские инфекции. 2006. Т. 5. № 1. С. 18–21.
 11. *Greenberg M.S., Friedman H., Cohen S.G. et al.* A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients // J. Infect. Dis. 1987. Vol. 156. № 2. P. 280–287.
 12. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013.
 13. *Mallia P., Contoli M., Caramori G. et al.* Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations // Curr. Pharm. Des. 2007. Vol. 13. № 1. P. 73–97.
 14. *Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al.* The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 4. P. 763–769.
 15. *Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H., BV-Child Study Group.* Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study // Chest. 2002. Vol. 122. № 6. P. 2042–2049.
 16. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. и др.* Клинико-иммунологическая эффективность Бронхо-Ваксома в комплексном восстановительном лечении детей с частыми повторными заболеваниями органов дыхания в детских дошкольных учреждениях // Consilium Medicum. Педиатрия. 2005. № 2. С. 14–17.
 17. *Czerniawska-Mysik G., Adamek-Guzik T., Dyczek A., Kotlinowska T.* Doubleblind clinical study with Broncho-Vaxom® in the treatment of recurrent acute bronchitis and bronchial asthma // Int. J. Immunotherapy. 1992. № 8. P. 153–159.
 18. *Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М.* Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций у часто болеющих детей (результаты многоцентрового исследования по программе ЧИБИС) // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2006. Т. 85. № 1. С. 37–46.
 19. *Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Маркова Т.П.* Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2002. Т. 4. № 3. С. 7–14.
 20. *Zagar S., Löfler-Badzek D.* Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial // ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1988. Vol. 50. № 6. P. 397–404.
 21. *Кубылинская И.А.* Фармакотерапия: применение Бронхо-Ваксома в профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов у детей // Конспект. 2006. № 15. С. 420.
 22. *Heintz B., Schlechter W.W., Kirsten R., Nelson K.* Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis – a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989. Vol. 27. № 11. P. 530–534.
 23. *Kulig M., Bergmann R., Klettke U. et al.* Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 103. № 6. P. 1173–1179.
 24. *Lusuardi M., Capelli A., Donner C.F.* Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis // Eur. Respir. Rev. 1996. № 6. P. 182–185.
 25. *Зайков С.В.* Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания // Украинський пульмонологічний журнал. 2009. № 3. С. 64–68.

Bacterial Lysates (Broncho-Vaxom) in Treatment and Prophylaxis of Respiratory Allergic Diseases

N.P. Knyazhetskaya

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Nadezhda Pavlovna Knyazhetskaya, kniajeskaia@mail.ru

Patients with allergic diseases of respiratory tract have clinical and immunological features for course of infectious and allergic processes. It underlies administration of bacterial lysates in such patients, in particular, Broncho-Vaxom. The main action of the drug includes stimulation both of non-specific and specific body defense system against antigens from bacterial pathogens by increasing concentration of specific antibacterial antibodies. Broncho-Vaxom has been used in more than 60 countries worldwide for almost 30 years. Administration of Broncho-Vaxom in a combination therapy for prophylaxis and treatment of intercurrent acute respiratory viral diseases (ARVI) as well as associated exacerbations of allergic pathologies demonstrated that in patients with allergic illnesses of respiratory tract it contributed to decreasing incidence rate and duration of ARVI by 1.5-2 fold, incidence of exacerbated chronic infections of nasopharynx and respiratory tract. Moreover, by applying Broncho-Vaxom it resulted in decreasing a need for administration of antibiotics. As a consequence, administration of Broncho-Vaxom in patients with bronchial asthma was proved to only reduce a need for using bronchodilators. At the same time, safety profile for Broncho-Vaxom was comparable with that of placebo.

Key words: allergic diseases, bacterial lysates, Broncho-Vaxom

аллергология и иммунология



Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа

Е.П. Терехова, Н.М. Ненашева

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

В статье рассмотрены вопросы распространенности аллергического ринита (АР), этиологии и патогенеза, способы диагностики и лечения в зависимости от тяжести течения и наличия сопутствующих заболеваний. Проанализирован механизм действия мелкодисперсного порошка целлюлозы – препарата Назаваль® – назального спрея для местного применения. Показано, что на фоне приема Назавалья уменьшаются клинические симптомы сезонного и круглогодичного АР. Применение препарата в составе комплексной терапии способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания и улучшению качества жизни больных. Назаваль® эффективен и безопасен в профилактике АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, фармакотерапия, мелкодисперсный порошок целлюлозы

Введение

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного, обычно IgE-зависимого, воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosмией [1]. АР является самым распространенным в мире аллергическим заболеванием – им страдают порядка 615 млн человек. Распространенность АР во взрослой популяции составляет 10–30%, в детской – 42%. Средний возраст дебюта АР – десять лет. Наибольшее число забо-

левших регистрируется в возрасте 13–19 лет [2].

АР не относится к числу тяжелых заболеваний, однако нередко становится причиной снижения качества жизни больных, ухудшает течение бронхиальной астмы и предшествует ее развитию (у 32–49% больных), влияет на развитие других заболеваний ЛОР-органов [3].

Классификация

По форме АР подразделяют на сезонный и круглогодичный. Сезонный АР возникает при сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам – пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и др. Круглогодичный развивается у пациентов с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней

пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов (при постоянном их приеме), профессиональным аллергенам.

Классификация международных согласительных документов по АР (EAACI/WAO (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/World Allergy Organization), ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 и 2010 гг.), которой в настоящее время отдают предпочтение, разделяет АР:

- ✓ по характеру течения: интермиттирующий (симптомы беспокоят менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году); персистирующий (симптомы беспокоят более четырех дней в неделю или более четырех недель в году);
- ✓ по тяжести течения: легкая степень (незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средняя (симптомы нарушают сон, мешают работе, учебе, занятиям спортом), существенно ухудшается качество жизни; тяжелая (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения);
- ✓ по стадии течения: обострение и ремиссия [1].

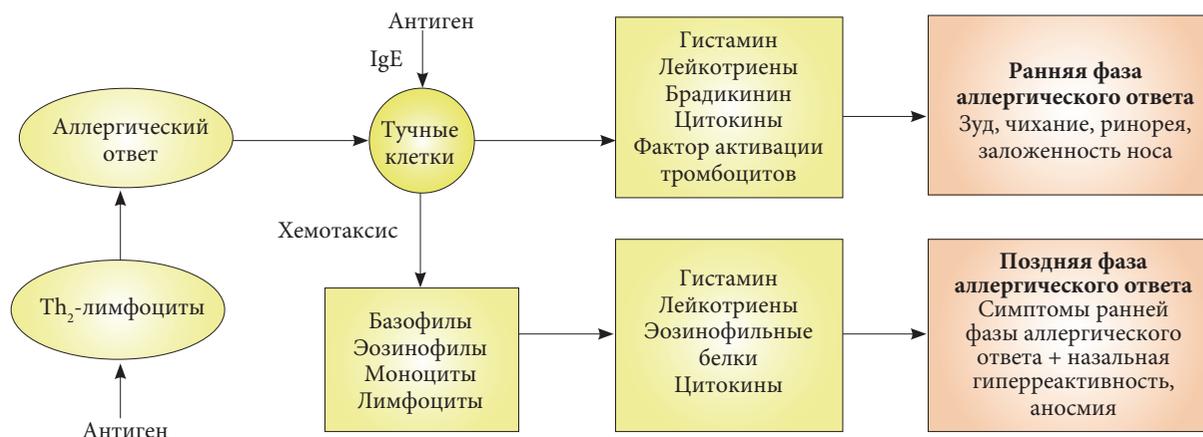


Рис. 1. Патогенез аллергического ринита

Патогенез

Механизм развития АР представляет классический пример немедленной IgE-обусловленной аллергической реакции (рис. 1).

Основные участники аллергического воспаления, которое развивается в слизистой носа в результате взаимодействия аллергена со специфическими IgE-антителами, – тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Аллергенспецифические IgE-антитела, образуемые в избытке при контакте с аллергеном у предрасположенных к атопии лиц, фиксируются на высокоаффинных рецепторах к ним, расположенных на тучных клетках. Это приводит к сенсibilизации слизистой оболочки носа. Следующий контакт с аллергеном и связывание последнего с фиксированными на тучных клетках IgE-антителами приводят к активации тучных клеток и секреции медиаторов аллергического воспаления: гистамина, триптазы, кининов, цистеиниловых лейкотриенов С4, D4, E4, простагландина D2, фактора активации тромбоцитов. Воздействие медиаторов на эндотелиальные клетки сосудов и нейрорецепторы слизистой оболочки носа способствует возникновению клинических симптомов АР. Это ранняя фаза аллергического ответа. Через шесть – восемь часов появляются признаки поздней фазы аллергической реакции, для которой не требуется дополнительный контакт с аллергеном. Поздняя фаза обусловлена

эозинофилами и Т-лимфоцитами. В этот период увеличивается количество эозинофилов в слизистой оболочке носа, их активация и выживаемость. Т-лимфоциты участвуют в конечном этапе патогенеза АР, поскольку для их накопления нужно время. Изменения в клеточном составе в поздней фазе аллергической реакции, обусловленные поступлением и активацией эозинофилов, базофилов, Th₂-лимфоцитов, поддерживают активность тучных клеток и способствуют развитию хронического воспаления и формированию специфической и неспецифической гиперреактивности слизистой оболочки носа. Специфическая гиперреактивность характеризуется тем, что последующие воздействия аллергена приводят к более выраженным клиническим симптомам ринита. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных проявляется повышенной чувствительностью к различным неспецифическим раздражителям (поллютанты, резкий запах, изменение температуры и влажности воздуха, эмоциональные факторы и др.) [3].

На фоне персистирующего воспаления слизистой оболочки носа у пациентов развивается праймирующий эффект: повышается специфическая назальная реактивность при повторных воздействиях аллергена. В результате последующего воздействия таких же или меньших концентраций аллергена повышается выраженность клинических симптомов [4, 5].

Диагностика

Первостепенное значение в диагностике АР имеет сбор аллергологического анамнеза:

- ✓ продолжительность симптомов заболевания;
 - ✓ возможные провоцирующие триггеры;
 - ✓ ответ на фармакотерапию;
 - ✓ наличие сопутствующих заболеваний;
 - ✓ семейный анамнез атопии;
 - ✓ экологические факторы, влияющие на течение заболевания;
 - ✓ наличие профессиональных вредностей;
 - ✓ влияние перечисленных факторов на качество жизни пациента.
- Правильно собранный анамнез помогает определить возможные пусковые механизмы в развитии АР и причинно-значимые аллергены [6, 7].

Кроме того, диагностика АР предполагает проведение:

- физикального обследования. Обращают внимание на затрудненное носовое дыхание, приступообразное чихание, постоянное обильное отделение водянистого секрета из полости носа. В случае присоединения вторичной инфекции выделяемый секрет может носить слизисто-гнойный характер;
- аллергологического исследования, включающего постановку кожных проб с аллергенами, определение специфических IgE-антител, выполнение назального провокационного теста со специфическими аллергенами. Спе-



циальную диагностику проводят врачи-аллергологи и иммунологи в специально оборудованных аллергологических кабинетах. Кожные пробы выполняются в фазу ремиссии аллергического заболевания, после отмены антигистаминных препаратов и считаются уникальным инструментом выявления причинно-значимых аллергенов при условии правильного выполнения и оценки результатов. При невозможности проведения кожного тестирования, трудностях интерпретации последнего, а также в случаях, когда не удается выявить «виновный» аллерген с помощью кожных проб, определяют специфические IgE в сыворотке крови больных. Результаты кожных и лабораторных тестов обязательно должны сопоставляться с клинической картиной болезни, поскольку наличие сенсибилизации к аллергенам не всегда сопровождается клиническими симптомами болезни. Назальный провокационный тест с аллергенами используется ограниченно – в исследовательских целях, при определении пороговой концентрации для интраназальной специфической иммунотерапии, а также когда имеются затруднения с выполнением кожного тестирования. Подобное тестирование иногда вызывает бронхоспазм, особенно у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой;

- лабораторных исследований. Выполняют цитологическое исследование секрета из полости носа (мазок) на наличие эозинофилов

(характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более от общего количества клеток). Общий анализ крови проводят для выявления эозинофилии (чаще обнаруживают в период обострения заболевания);

- обязательного инструментального исследования – передней риноскопии. Позволяет установить количество водянистого секрета, наличие отека носовых раковин, изменение цвета слизистой оболочки (ярко-красный в период обострения сезонного АР, серый или темно-синий при круглогодичном АР, наличие характерной мраморности слизистой оболочки (симптом Воячека));
- дополнительных инструментальных исследований (рентгенологическое исследование и компьютерная томография полости носа и придаточных пазух, риноманометрия, эндоскопическое исследование полости носа, аппликационная проба с 0,1%-ным раствором адреналина гидрохлорида для демонстрации обратимости назальной обструкции) [1];
- оценки наличия сопутствующих заболеваний и симптомов: астмы, синусита, ларингита, фарингита, хронического среднего отита, снижения слуха, головной боли;
- оценки качества жизни: влияние на учебу, работу, сон и социальную активность. Изменение качества жизни больных АР оценивают с помощью специальных вопросников RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – оценка качества

жизни при риноконъюнктивитах) и WPAI-S (Alergic-specific work productivity and activity impairment questionnaire – аллергенспецифическое нарушение работоспособности) [8].

Лечение и образовательные программы для пациентов

Основная цель лечения АР – полный контроль над симптомами. Современная доказательная медицина располагает следующими методами для достижения указанной цели:

- ✓ элиминация причинно-значимого аллергена;
- ✓ фармакотерапия;
- ✓ иммунотерапия аллергенами;
- ✓ образовательные программы для пациентов.

Элиминацию аллергена и иммунотерапию аллергенами относят к специфическим методам лечения, изменяющим течение болезни [9].

При выборе тактики лечения необходимо учитывать течение и степень тяжести заболевания, а также социальные, поведенческие и психологические аспекты, индивидуальные для каждого пациента.

Элиминация причинно-значимого аллергена. Степень тяжести и течение АР зависят от концентрации аллергенов в окружающей среде. Поскольку элиминация аллергенов снижает выраженность проявлений АР и потребность в медикаментозном лечении, первый шаг в лечении АР – минимизировать контакт с аллергеном. Это особенно важно в тех случаях, когда существуют ограничения для приема фармакологических препаратов (беременность, лактация, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии) [10, 11]. Среди общеизвестных элиминационных мероприятий можно назвать использование специальных фильтров, ежедневную влажную уборку, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону, исключение из рациона перекрестно реагирующих продуктов.

Одним из способов элиминации аллергена является ирригационная терапия – промывание и орошение

Таблица 1. Клинические эффекты фармакологических препаратов при аллергическом рините [3]

Тип препарата	Ринорея	Чихание	Зуд	Заложенность носа	Начало действия	Длительность действия
Пероральные H ₁ -блокаторы*	++	++	++	0/+	1 ч	12–24 ч
Интраназальные H ₁ -блокаторы*	++	++	++	+	15 мин	6–12 ч
Интраназальные ГКС	+++	+++	+++	+++	12 ч	6–24 ч
Деконгестанты	0	0	0	++++	5–15 мин	3–6 ч
Интраназальные кромоны	+	+	+	+	Различно	2–6 ч

* Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов.

Примечание. 0 и + – эффективность препарата.



полости носа буферными и солевыми растворами.

Иммунотерапия аллергенами. Это лечение возрастающими концентрациями и дозами аллергена, как правило вводимого подкожно или сублингвально. Иммунотерапия аллергенами имеет существенные преимущества перед другими методами терапии, поскольку действует не на симптомы заболевания, а на все звенья патогенеза, в результате чего изменяется реакция организма на аллерген. На фоне иммунотерапии аллергенами уменьшается длительность обострения, выраженность симптомов, потребность в препаратах как базисной, так и симптоматической терапии. Данный вид лечения проводится только под наблюдением аллерголога и иммунолога [12].

Фармакотерапия занимает особое место в контроле над симптомами АР. Объем медикаментозной терапии и выбор лекарственного средства зависят от многообразия клинических симптомов заболевания и соматической патологии. В арсенале врачей имеется большое количество эффективных препаратов, однако все они характеризуются теми или иными побочными эффектами. Кроме того, после их отмены симптомы заболевания обычно возобновляются.

С позиции доказательной медицины для лечения АР можно использовать разные группы препаратов:

- антигистаминные (пероральные и топические);
- глюкокортикостероиды (ГКС) (топические и системные);
- стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные кромоны);
- деконгестанты (интраназальные и пероральные);
- антихолинергические (интраназальные);
- антилейкотриеновые.

Не рекомендуется применять:

- ✓ антигистаминные препараты первого поколения для базисного приема в связи с седативным эффектом, негативным влиянием на когнитивные функции, течение астмы и других сопутствующих заболеваний;

- ✓ системные ГКС (внутримышечно, пролонгированные) [8].

В таблице 1 представлены клинические эффекты фармакологических препаратов при АР.

В документе ARIA (2001–2010 гг.) Всемирной организации здравоохранения рекомендуется ступенчатая терапия АР в зависимости от формы и степени тяжести заболевания [8]. При легком течении АР назначают монотерапию неседативными блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов или антигистаминными препаратами местного действия либо препаратами кромогликата и недокромил натрия или антилейкотриеновыми препаратами.

При среднетяжелой степени, а также при отсутствии эффекта на первой ступени лечения используют топические (назальные) ГКС. При тяжелом течении или неэффективности второй ступени терапии АР применяют комбинацию назальных топических ГКС и неседативных пероральных антигистаминных препаратов. При отсутствии эффекта рекомендуют увеличить дозу назальных ГКС до максимально разрешенной, при необходимости назначают короткий курс деконгестантов (7–10 дней) или системных ГКС (максимально до трех недель), применяя перорально преднизолон 20–40 мг/сут [8].

Как показывают результаты исследования Allergies in America: a Landmark Survey of Nasal Allergy Sufferers, проведенного в 2006 г. с участием 2500 больных АР, указанные выше схемы фармакотерапии АР снижают приверженность терапии у большинства пациентов. Среди причин отказа от приема препаратов – наличие побочных эффектов (25% пациентов), неспособность обеспечить 24-часовую эффективность (32%), отсутствие эффекта (37%). Однако даже высококомплаентные пациенты не получали существенного облегчения симптомов АР на фоне традиционной терапии. Согласно результатам последних исследований, около 20% больных со среднетяжелой и тяжелой степенью АР, несмотря на соблюдение режима фармакотерапии, продолжают страдать от этого забо-

левания и отказываются от терапии [13]. Это говорит о том, что нужно не просто купировать симптомы и последствия воспаления, а постараться предотвратить поступление аллергена в организм.

Образовательные программы. Важную роль играют образовательные программы для пациентов. Доказано, что обучение пациентов способно изменить течение заболевания благодаря улучшению контроля состояния и качества жизни. Пациенты должны быть проинформированы о природе, причинах и механизмах АР, симптомах и доступных методах лечения. Пациентам необходимо предоставлять сведения о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном, лекарственной терапии [10, 11].

Профилактический барьер

Сегодня в России возрождается профилактическое направление в медицине. Альтернативные методы терапии и профилактики АР в первую очередь направлены на создание барьера, препятствующего контакту аллергенов со слизистой оболочкой носоглотки и воздействию на нее [14–16]. Такой барьер может быть создан при использовании назального средства Назаваль®.

Назаваль® представляет собой мелкодисперсный порошок целлюлозы в спрее-дозаторе. Целлюлоза состоит из длинных полимерных цепей, которые скреплены внутримолекулярными связями. В результате включения в ее состав гидрофильных групп она постепенно разбухает и становится хорошо растворимым в воде полимером. Порошок попадает на слизистую оболочку носовых ходов, соединяется со слизью и образует прозрачный гелеобразный слой, не мешающий дыханию и обонянию. Он выстилает носовую полость и служит барьером, препятствующим проникновению в организм аэроаллергенов, поллютантов и других микрочастиц.

Важным фактором, влияющим на депонирование гидроксипропилметилцеллюлозы (ГМ), являются гидроскопические свойства порошка, позволяющие ему абсорби-

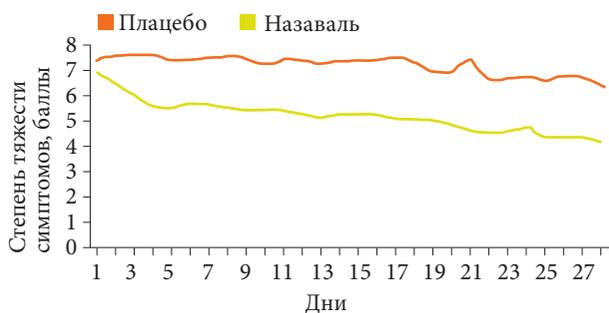


Рис. 2. Оценка степени тяжести назальных симптомов по дням у пациентов двух групп (суммарное значение)

ровать влагу из воздуха. Порошки ГМ полидисперсные: они содержат молекулы, способные к полимеризации и набору веса (имеет значение масса частиц, а не их количество). Этим объясняется их способность облегчать симптомы АР. Был проведен анализ гидроскопичности и массы частиц интраназальной целлюлозы, применяемой для лечения сезонного АР. Работа показала, что после 24 месяцев хранения размер частиц увеличивается на 14%. Частицы ГМ абсорбируют влагу из воздуха, находящегося в носовой полости, и увеличиваются в диаметре, занимая все больше пространства в дыхательных путях. Следовательно, чем больше размер частиц, тем больше степень поглощения и выше эффективность [17]. Назаваль® не является лекарственным средством, поскольку не усваивается организмом и не обладает прямым фармакологическим действием. Он относится к категории медицинских изделий [18]. Его применяют в 50 странах, в России с 2009 г. Поскольку Назаваль® состоит только из натуральных компонентов, не обладает системным действием, его могут использовать пациенты любого возраста, беременные и кормящие матери, спортсмены (отсутствие допинга), а также те, чья работа связана

с высокой концентрацией внимания. Назаваль® не вызывает сонливости, не влияет на аппетит.

Назаваль® отличается быстрым началом действия – облегчение симптомов наступает через шесть минут, а также уникальной системой дозирования. Система позволяет впрыскивать точно отмеренную дозу мелкодисперсной целлюлозы и равномерно распределять порошок на слизистой оболочке полости носа. Средний размер микрочастиц целлюлозы – 118 мкм (от 5 до 500 мкм), благодаря чему они проникают только в носоглотку, не достигая трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол. Рекомендованный режим дозирования: одно впрыскивание в каждый носовой ход три-четыре раза в день. Гель удаляется при высмаркивании, поэтому после очищения носа требуется повторное применение Назавалья. При одновременном применении других лекарственных средств Назаваль® следует использовать не ранее чем через 30 минут после их приема [19].

Более 30 лет назад И.С. Гуциным было выдвинуто и обосновано положение о том, что нарушение проницаемости барьерных тканей для аллергенов играет решающую роль в предрасположенности к аллергии. Он также привел доказательства важной роли барьерных тканей в развитии аллергии. Так, не у всех пациентов с высоким уровнем специфического IgE к аллергену в период естественной экспозиции последнего возникают клинические проявления аллергии. Предполагают, что для этого слизистая оболочка дыхательных путей должна быть проницаемой для аллергенов. При этом учитываются генетические и приобретенные факторы предрасположенности. Нарушение барьерных свойств слизистых оболочек у пациентов с аллергическими заболеваниями имеет

большое значение для формирования иммунного ответа на аллерген [17]. Исходя из этого можно сделать вывод, что применение Назавалья патогенетически обоснованно [9].

Несмотря на то что Назаваль® является медицинским изделием, уже проведены клинические исследования эффективности этого препарата и применения микронизированной целлюлозы в комбинированном лечении АР.

В мае 2013 г. проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование применения Назавалья для облегчения симптомов АР [20]. У 108 пациентов с поллинозом, вызываемым пылью трав, в течение четырех недель оценивали эффективность и безопасность Назавалья. Возраст больных составил от 18 до 40 лет. Пациенты с легкими и умеренными симптомами поллиноза были разделены на две группы – группу Назавалья и группу плацебо. Для введения препаратов (три раза в день) в носовой ход использовалось идентичное устройство.

При необходимости можно было получить средства экстренной терапии: пероральное антигистаминное средство, лоратадин (таблетки по 10 мг) и натрия кромогликат (глазные капли). Использовались СМС-сообщения для напоминания пациентам о необходимости применения средства и информирования о степени тяжести симптомов. Степень тяжести симптомов оценивали по шестибальной шкале: 1 балл – отсутствие проблем, 2 балла – небольшая проблема, 3 балла – умеренная проблема, 4 балла – скорее большая проблема, 5 баллов – большая проблема и 6 – очень большая проблема. Отмечено значительное снижение степени тяжести чихания, ринореи, заложенности носа и симптомов со стороны глаз и нижних дыхательных путей. Клинически значимых нежелательных явлений выявлено не было. Результаты оценки степени тяжести назальных симптомов представлены на рис. 2.

К средствам экстренной терапии (антигистаминные препараты) прибегли только два пациента (по одному из каждой группы).

Таблица 2. Общее мнение об эффекте лечения в группах, высказанное в ходе последующего наблюдения, абс. (%)

Группа	Мнение пациента о лечении			
	нет эффекта	хороший эффект	очень хороший эффект	не знаю
Плацебо	28 (52,8)	12 (22,6)	1 (1,9)	12 (22,6)
Активное лечение	4 (7,4)	32 (59,3)	15 (27,8)	3 (5,6)



Общее мнение о лечении в ходе последующего наблюдения свидетельствовало о существенном преимуществе Назаваль (р < 0,001) (табл. 2).

В двух клинических исследованиях, проведенных в Болгарии, изучали способность микронизированного порошка целлюлозы потенцировать эффект лекарственных средств, наносимых на слизистую оболочку носа. Результаты данных исследований были представлены на конгрессе ЕААСI в Копенгагене (2014).

В первом двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном клиническом исследовании сравнивали клиническую эффективность стандартных и назальных деконгестантов на основе мукоадгезивных средств.

Целью исследования стало сравнение эффекта биоадгезивного препарата, содержавшего 0,1%-ный раствор ксилометазолина (исследуемый раствор), с коммерческим неадгезивным препаратом, также содержавшим 0,1%-ный раствор ксилометазолина (референтный раствор), у добровольцев с назальной обструкцией, связанной с круглогодичным АР.

Анализ результатов показал, что мукоадгезивный раствор гидроксипропилметилцеллюлозы, содержащий деконгестант, оказывал более выраженное и продолжительное действие у пациентов с круглогодичным АР по сравнению с коммерческим раствором деконгестанта, а также вызывал меньше побочных эффектов.

Авторы отметили, что разработка фиксированных комбинаций «лекарственное средство + мукоадгезивный носитель» требует исчерпывающих исследований и значительных инвестиций. В связи с этим был предложен альтернативный подход: наносить неадгезивные препараты на слизистую оболочку носовой полости и фиксировать их с помощью порошкообразной гипромеллозы. При контакте со слизистой оболочкой порошкообразная гипромеллоза превращается в адгезивный гель, который замедляет назальный кли-

ренс и увеличивает эффективность действующего вещества [21].

Целью второго исследования было задокументировать осуществимость данного подхода, используя объективные измерения [22]. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включало 40 участников (средний возраст 35 лет) с персистирующим АР и выраженной заложенностью носа. Пациентов рандомизировали на две группы.

Первая группа получала оксиметазолин (по одному впрыскиванию в каждый носовой ход) с последующим впрыскиванием микронизированного порошка целлюлозы (принцип применения тот же). Во второй группе вместо микронизированного порошка целлюлозы использовали плацебо (порошок лактозы).

В течение первой недели лечение проводилось регулярно (два раза в день) в обеих группах. На второй неделе (период наблюдения) препараты использовались нерегулярно. Работа предполагала три визита (1-й день, 8-й и 15-й), во время которых измеряли уровень пикового назального инспираторного потока (ПНИП) в течение шести часов после применения препаратов, скорость мукоцилиарного клиренса, оценивали субъективные симптомы с помощью визуальной аналоговой шкалы и на основании оценки симптомов пациентами, указанной в их дневниках (от 0 до 3 баллов). Симптомы оценивали следующим образом: 0 – отсутствие симптоматики, 1 – легкая симптоматика, 2 – умеренная, 3 – тяжелая.

Уровень ПНИП на фоне лечения возрастал в обеих группах (рис. 3). При этом более высокий эффект отмечался в первой группе во время третьего визита (увеличение показателя достигло статистической значимости).

Во время второго визита в первой группе была выявлена тенденция к замедлению назального мукоцилиарного клиренса. Данные изменения (использовалась визуальная аналоговая шкала) свидетельствовали о существенной разнице в степени заложенности носа у пациентов двух групп.

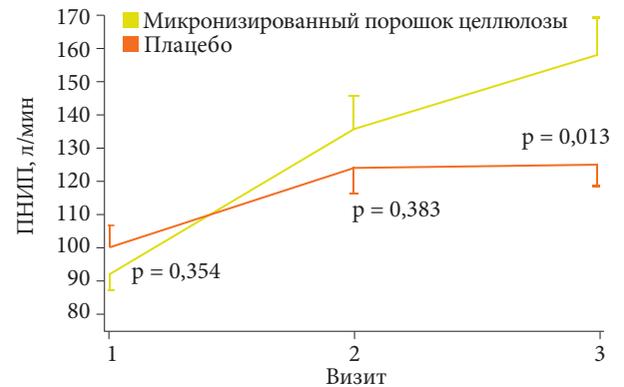


Рис. 3. Изменение пика назального инспираторного потока (ПНИП) в двух группах на фоне проводимой терапии

Следовательно, микронизированный порошок целлюлозы усиливает противоотечный эффект назального оксиметазолина у пациентов с АР. Одна неделя регулярного лечения повышает назальную проходимость, при этом достигнутый эффект сохраняется еще в течение недели после окончания лечения.

Заключение

Современные альтернативные методы терапии и профилактики АР в первую очередь направлены на создание барьера, препятствующего контакту аллергенов со слизистой оболочкой носоглотки и воздействию на нее. Такой барьер может быть создан при использовании назального средства Назаваль®. На сегодняшний день существует большая доказательная база эффективности Назаваль в профилактике АР, а также в составе комплексной лекарственной терапии. Применение Назаваль способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания, благодаря чему улучшается качество жизни больных. Применение Назаваль позволяет снизить лекарственную нагрузку у пациентов с АР и повысить их приверженность лечению.

Преимуществом средства Назаваль® являются высокая безопасность и возможность применения у детей, женщин в период беременности и лактации, спортсменов (отсутствие допинга), а также у лиц, деятельность которых требует высокой концентрации внимания. 🍯



Литература

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА, 2014.
2. Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey // *Allergy Asthma Proc.* 2009. Vol. 30. № 3. P. 244–254.
3. Ненашева Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита: учебное пособие. М., 2010.
4. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 2. Suppl. 2. P. 103–115.
5. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. № 2. Suppl. P. 1–84.
6. 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.
7. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы: современный взгляд на проблему // *Вестник семейной медицины.* 2012. № 1. С. 10–16.
8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. Geneva: World Health Organization (WHO), 2010.
9. Передкова Е.В. Аллергический ринит: возможности элиминационной терапии // *Вестник семейной медицины.* 2013. № 2. С. 38–44.
10. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 1. С. 5–12.
11. Федосеев Г.Б., Лаврова О.В., Петрова М.А. и др. Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных, страдающих бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний у детей // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 1. С. 21–28.
12. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему // *Фарматека. Специальный выпуск.* № 1. Аллергология и иммунология. 2013. С. 49–56.
13. WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, Bousquet J., Anto J.M. et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL-GA2LEN-ARIA position paper // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 158. № 3. P. 216–231.
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2012 г.) / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
15. Тарасова Г.Д., Зайцева О.В., Торгованова Е.А. Профилактический барьер при аллергическом рините // *Российский аллергологический журнал.* 2012. № 2. С. 69–72.
16. Генне Н.А., Снегоцкая М.Н., Конопелько О.Ю. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов // *Лечащий врач.* 2010. № 1. С. 39–42.
17. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА, 2010.
18. Прозорова В.К., Абросимов А.Г., Архипов В.В. Преимущества барьерных методов терапии аллергического ринита // *Справочник поликлинического врача.* 2013. № 5. С. 14–17.
19. Josling P.D., Sewell B., Emberlin J. et al. Hygroscopicity and particle mass analysis of intra nasal cellulose used in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Allergy.* 2013. Vol. 68. P. 450–451.
20. 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.
21. Tzachev C.T., Mandajieva M., Minkov E.H., Popov T.A. Comparison of the clinical efficacy of standard and mucoadhesive-based nasal decongestants // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 53. № 1. P. 107–109.
22. Valerieva A., Staevska M., Kralimarkova T. et al. Micronized cellulose powder enhances and augments the effect of locally applied decongestant in patients with allergic rhinitis. EAACI, 2014. Abstr. 1322.

Optimization of Therapy of Allergic Rhinitis: Creation of Prophylactic Barrier at Nasal Mucosal Layer

Ye.P. Terekhova, N.M. Nenashева

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

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

Incidence rate, etiology and pathogenesis as well as diagnostic methods and therapeutic approaches depending on severity of course disease and comorbidities are discussed. There was analyzed a mechanism of action for fine cellulose powder such as Nazaval[®], a nasal spray for local use. It was shown that administration of Nazaval ameliorated clinical symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis. Administration of Nazaval as a part of a combination therapy contributed to accelerated relief of clinical manifestations and improved patient's quality of life. Nazaval[®] was effective and safe in preventing allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis, pharmacotherapy, fine cellulose powder

Не позволяйте аллергии портить вам жизнь

Номер РУ: ФСЗ 2008/02844 от 18.03.2013 г. РЕКЛАМА



*Естественный барьер
от аллергии*

www.nasaval.ru

**Назаваль — порошок для профилактики и лечения
аллергического ринита**

- Создает в полости носа защитный барьер против аэроаллергенов
- Препятствует развитию аллергии
- Разрешен к применению у взрослых, детей, женщин в период беременности и лактации

ООО «Замбон Фарма»
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (495) 933-38-30/32, Факс: (495) 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Zambon



Синдром Стивенса – Джонсона в практике врача: вариант течения

М.Ю. Воронова

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

Карбамазепин – противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных карбоксамидов широко используется в клинической практике. Вместе с тем карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности.

При появлении первых клинических признаков гиперчувствительности к карбамазепину необходимо отменить препарат и назначить противосудорожное средство из других групп.

Ключевые слова: синдром Стивенса – Джонсона, эритематозные высыпания, карбамазепин, алкоголь

В клинической практике врач-аллерголог нередко сталкивается с проявлениями лекарственной аллергии. В большинстве случаев такие проявления свойственны пациентам с разными видами экзантем, крапивницей и ангиоотеками. Однако у ряда больных развиваются тяжелые формы лекарственной болезни: многоформная эксудативная эритема, или синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS (Drug

Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) и AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis – острый генерализованный эритематозный пустулез) синдромы, которые могут представлять угрозу для жизни.

Одним из проявлений лекарственной аллергии может быть синдром Стивенса – Джонсона. Его основные симптомы – эритематозные высыпания на теле с фор-

мированием пузырей и поражением слизистых оболочек любой локализации [1]. У пациентов данное заболевание может носить различный характер и поражать от одной до нескольких слизистых оболочек.

В клинику аллергологии поступил пациент С. 44 лет с жалобами на боли в области мошонки, болезненность в полости рта, высыпания на кистях, веках и стопах. Из анамнеза: пациент в течение длительного времени периодически употребляет алкоголь. В возрасте 30 лет кодировался, однако от употребления алкоголя не отказался. Около двух лет назад после злоупотребления алкоголем в течение нескольких дней обратился к наркологу. Была проведена дезинтоксикационная терапия. После этого пациент стал отмечать эпизоды потери сознания, которые были расценены как вторичная эпилепсия. Больному назначили карбамазепин. Тогда же пациент отмечал появление везикулезных высыпаний на губах и кистях рук, но за медицинской



помощью не обратился. С момента появления высыпаний проводимая терапия карбамазепином была отменена. Высыпания исчезли в течение двух недель. Впоследствии в качестве терапии по поводу бессонницы и при выходе из запоев пациент применял Феназепам, Сонапакс.

В апреле 2014 г. по поводу злоупотребления алкоголем больной обращался в наркологическую больницу, где ему провели инфузионную терапию, а из-за угрозы развития эписиндрома назначили карбамазепин. На этом фоне вновь появились мелкие везикулезные высыпания в полости рта, области мошонки, кистей рук. Пациент самостоятельно использовал раствор фурацилина местно и антигистаминные препараты (точно назвать препарат не смог). Высыпания были купированы в течение трех недель.

Настоящий эпизод также связан с длительным, трехдневным употреблением алкоголя. В августе 2014 г. была проведена дезинтоксикационная терапия, назначенная наркологом (внутривенное введение препаратов, прием Сонапакса, Феназепама и карбамазепина). Через день появились высыпания пузырькового характера на кистях, затем в области мошонки, век и слизистой оболочки рта. В связи с ухудшением состояния и нарастанием высыпаний на коже и слизистых оболочках пациент был госпитализирован.

Общее состояние при поступлении средней степени тяжести. Температура тела 36,7 °С. Уровень сознания: несколько заторможен. Эмоциональный фон не изменен. Положение тела активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы: на коже кистей рук пузыри больших размеров с серозным содержимым (рис. 1), симптом Никольского отрицательный, на тыльной стороне правой кисти вскрывшийся пузырь с эрозированной поверхностью. На коже мошонки и полового члена эрозии с обильной кровоточивостью (диапедезное кровотечение), отек мошонки. Хейлит

с отеком губ, корочки, в полости рта множественные афты на внутренних поверхностях щек, твердом и мягком небе, языке (рис. 2). Множественные кариозные зубы. На коже век геморрагические корочки, умеренная инъекция сосудов склер. В области стоп, преимущественно в межпальцевых промежутках, пузыри с серозным содержимым, местами спавшиеся. Периферических отеков нет. Соматический статус без особенностей.

Пациенту назначены:

- ✓ системные глюкокортикостероиды (преднизолон 25 мг/сут с постепенным снижением дозы на 5 мг в сутки в течение десяти дней), антигистаминные препараты (цетиризин в терапевтической дозе 10 мг ежедневно 14 дней);
- ✓ антибактериальная терапия (цефалоспорины второго поколения парентерально семь дней);
- ✓ инфузионная терапия (физиологический раствор в суточной дозе не менее 800 мл – первые трое суток, затем по 400 мл в течение трех суток). После нормализации режима питания пациента и с началом эпителизации слизистых оболочек терапия отменена;
- ✓ местная терапия (водный раствор перманганата калия, водный раствор хлоргексидина, в качестве ранозаживляющего препарата применяли Олазол и Пантенол).

Обработку слизистых оболочек и кожи проводили 5–6 раз в день, в обязательном порядке после приема пищи, актов дефекации и мочеиспускания.

В динамике отмечалось самостоятельное вскрытие пузырей на кистях рук, эрозий не наблюдалось (рис. 3). На вторые сутки достигнуто полное купирование диапедезного кровотечения из области мошонки, однако сохранялись признаки баланита и баланопостита, в области крайней плоти белый налет. К концу десятых суток терапии отмечалась полная эпителизация в области полового члена



Рис. 1. Кожа кистей рук до лечения



Рис. 2. Хейлит с отеком губ до лечения



Рис. 3. Кожа кистей рук на четвертые сутки терапии

и мошонки. В полости рта корочки сохранялись до семи суток. Афты на твердом и мягком небе купированы в первые три дня, но в области языка сохранялись до семи дней. Трудности, возникшие при терапии слизистых оболочек ротовой полости, скорее всего связаны с тем, что у пациента имело место поражение зубов как потенциальный источник инфекции.

В лабораторных показателях обращало на себя внимание нарастание уровня тромбоцитов периферической крови по мере купирования диапедезного кровотечения. Максимальные показатели отмечались к шестым суткам ($667 \times 10^9/\text{л}$), затем наблюдалось постепенное снижение до нормальных значений. При поступлении отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 136,65 мг/л, на седьмые сутки – нормализация показателя. Эозинофилии и лейкоцитоза не наблюдалось. На десятые сутки больной выписан из аллергологического отделения в удовлетворительном состоянии. Синдром Стивенса – Джонсона у данного пациента расценили как результат лекарственной гиперчувствительности к карбамазепину. Пациенту категорически запрещено применять карбамазепин и все производные группы карбоксиамида.



У больного относительно благоприятный вариант течения заболевания: отсутствие массивного поражения кожных покровов, быстрая эпителизация, отсутствие поражения печени, почек и кровеносных сосудов. У такого пациента возможен разнообразный спектр осложнений: поражение конъюнктив с формированием кератоконъюнктивита и последующими осложнениями вплоть до потери зрения. Поражение половых органов, особенно у мужчин, зачастую сопровождается гнойными осложнениями с формированием рубцового фимоза.

Особое внимание необходимо уделять показателям крови: на фоне лекарственной гиперчувствительности к карбамазепину возможны угнетение различных кровеносных сосудов и грозные осложнения в виде агранулоцитоза [2, 3]. Не исключено и формирование так называемого лекарственного гепатита. Карбамазепин – препарат, широко применяемый в лечении эпи-

лепсии, невралгии тройничного нерва, алкогольной абстиненции. Как известно, примерно у 10% пациентов препарат вызывает кожные аллергические реакции, степень тяжести которых варьирует от макуло-папулезной сыпи до синдрома Стивенса – Джонсона, токсического эпидермального некролиза. Описаны также случаи развития DRESS-синдрома [4]. Считается, что во многом реакции гиперчувствительности на карбамазепин обусловлены генетическими причинами, доказана связь с некоторыми аллелями главного комплекса гистосовместимости [5]. В ряде стран рекомендован скрининг на HLA-B*15:02 и HLA-A*31:01, однако имеются некоторые особенности распределения риска возникновения карбамазепин-индуцированных реакций гиперчувствительности в зависимости от национальности. HLA-B*15:02 чаще связан с развитием реакций у групп кавказского, японского, корейского, китайско-

го и смешанного происхождения, в то время как HLA-A*31:01 универсален для всех национальных групп [6].

Широкое применение карбамазепина в клинической практике и высокая распространенность реакций гиперчувствительности к данному препарату диктуют необходимость подобного скрининга. Но, к сожалению, в настоящий момент данное исследование не проводится в рутинной клинической практике. Поэтому появление первых клинических признаков гиперчувствительности к карбамазепину требует безотлагательной отмены препарата, консультации врача аллерголога-иммунолога и при необходимости дальнейшего подбора противосудорожных препаратов других групп. При этом следует учитывать, что аналогичные реакции гиперчувствительности описаны и для других антиконвульсантов, в частности фенитоина и фенобарбитала [7].

Литература

1. Горячкина Л.А., Кашкин К.П. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей. М.: Миклош, 2009. С. 222–271.
2. Верткин А.Л., Дадыкина А.В. Синдром Стивенса – Джонсона // Лечащий врач. 2009. № 4. С. 24–26.
3. Sukasem C., Puangpetch A., Medhasi S., Tassaneeyakul W. Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation // Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2014. Vol. 32. № 2. P. 111–123.
4. Kaniwa N., Saito Y. The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review // Ther. Adv. Drug. Saf. 2013. Vol. 4. № 6. P. 246–253.
5. Mehta M., Shah J., Khakhkhar T. et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with carbamazepine administration: Case series // J. Pharmacol. Pharmacother. 2014. Vol. 5. № 1. P. 59–62.
6. Amstutz U., Shear N.H., Rieder M.J. et al. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions // Epilepsia. 2014. Vol. 55. № 4. P. 496–506.
7. Bohan K.H., Mansuri T.F., Wilson N.M. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care // Pharmacotherapy. 2007. Vol. 27. № 10. P. 1425–1439.

Stevens – Johnson Syndrome in Physician Practice: Clinical Case

M.Yu. Voronova

Moscow Municipal Clinical Hospital № 52

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

Carbamazepine is an antiepileptic medicinal product belonging to group of carboxamide derivatives that is broadly used in clinical practice. Along with that, carbamazepine may provoke development of hypersensitivity reactions. In case of appearing first sings of hypersensitivity to carbamazepine, the drug must be discontinued with prescribing anti-seizure drugs of other pharmaceutical groups.

Key words: Stevens – Johnson syndrome, erythematous eruptions, carbamazepine, alcohol

2014

- 2-3 октября, Екатеринбург II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- 12-14 ноября, Москва IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2015

- 27-28 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 13-14 марта, Пятигорск XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 2-3 апреля, Пермь XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
- 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов
- 14-16 октября, Москва 14th European Congress of Internal Medicine
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа

165

лет
со дня рождения
В.П. Образцова

140

лет
со дня рождения
М.П. Кончаловского

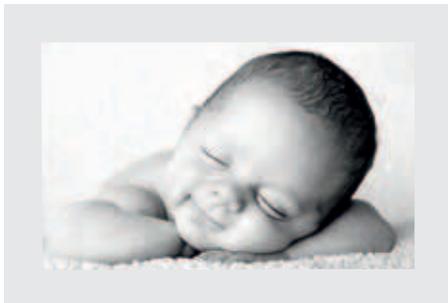
Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

Технический секретариат:

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



Научно-практическая конференция ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПЕДИАТРИИ

27 ноября 2014 г.

Здание Правительства Москвы,
Москва, Новый Арбат, 36/9

Научный руководитель и председатель конференции: **В.Ф.Учайкин**, академик РАН, главный детский инфекционист МЗ РФ, главный педиатр ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей №1 ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ

Совет экспертов: **Б.М.Блохин, А.Г.Боковой, И.Н.Захарова, Е.П.Карпова, А.С.Лопатин, А.П.Якушенкова**

В программе конференции: эпидемиология заболеваний органов дыхания, порядок и стандарты оказания помощи детям с заболеванием дыхательных путей, инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания, вирусы пневмонии у детей, вакцинопрофилактика, иммунокоррекция у часто болеющих детей

Приглашаются педиатры, оториноларингологи, аллергологи, клинические иммунологи, врачи функциональной диагностики

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании – выдается сертификат с указанием зачетных единиц (кредитов), которые могут учитываться при прохождении аттестации

Конференция транслируется в **online режиме** на сайтах www.medq.ru и www.medconference.ru

Подробности о получении сертификата дистанционного участника на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕДЗНАНИЯ** +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru



¹ Российская медицинская академия последипломного образования

² Московская городская клиническая больница № 52

Омализумаб: новые горизонты в терапии хронической спонтанной крапивницы

О.С. Дробик¹, М.Ю. Воронова²

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

Недавно одобренное применение при хронической крапивнице моноклональных анти-IgE-антител – препарата омализумаб (Ксолар) оказалось эффективной стратегией в терапии сложных форм хронической крапивницы. В статье приведены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность омализумаба, перечислены показания и противопоказания к назначению, а также определено место этого вида лечения в алгоритме терапии хронической крапивницы. Применение омализумаба не является первостепенной терапией, но для пациентов с тяжелыми проявлениями хронической крапивницы, не контролируемые антигистаминными препаратами, терапия омализумабом позволяет достичь ремиссии заболевания и приводит к повышению качества жизни больных.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, омализумаб, антигистаминные препараты

Хроническая крапивница (ХК) относится к самым дорогостоящим заболеваниям и представляет большую проблему как для системы здравоохранения, так и для пациентов и их семей [1]. Медико-социальное значение ХК обусловлено широкой распространенностью, достигающей в популяции 0,1–1%, развитием преимущественно у лиц трудоспособного возраста, неопределенным прогнозом и выраженным снижением качества жизни пациентов. В среднем продолжительность ХК составляет от года до пяти лет, однако около 14% пациентов страдают в течение более длительного пери-

ода. Выраженный зуд, нарушение сна и косметические проблемы, длительное упорное течение приводят к утрате трудоспособности и снижению качества жизни больных [2].

В течение последних десятилетий неоднократно пересматривались вопросы патогенеза, классификации, подходы к лечению и профилактики ХК. Эти изменения связаны прежде всего с интенсивным накоплением новых научных данных, созданием современных препаратов, влияющих на иммунологическую природу заболевания. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – заболевание, харак-

теризующееся появлением на коже волдырей, сопровождающихся зудом, иногда ангиоотеками, и развивающееся без воздействия внешних стимулов и иных причин. Заболевание считается хроническим при продолжительности более шести недель. Высыпания появляются на коже чаще чем три раза в неделю, исчезают бесследно в течение 24 часов.

В зависимости от течения различают хроническую непрерывную крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней [3]. Диагноз не вызывает затруднений при наличии первичного морфологического элемента – волдыря.

Волдырь представляет собой локальный отек сосочкового слоя дермы и характеризуется:

- ✓ ограниченным отеком кожи, разнообразными формами и размерами (окруженный зоной гиперемии), возникновением на любом участке кожи;
- ✓ в большинстве случаев кожным зудом;
- ✓ быстрым возникновением и полным разрешением в течение 24 часов (от нескольких минут до нескольких часов) без формирования вторичных элементов.

Этиология

Этиология ХСК до конца не ясна. По данным литературы, в 30–50% случаев ХСК приобретает аутоиммунный характер течения [4, 5]. Основную сложность представляет диагностика пациентов с аутоиммунной хронической крапивницей (АХК) в клинической практике ввиду отсутствия:

- четкой характеристики клинического фенотипа, позволяющей клиницистам уверенно отличать пациентов с АХК от пациентов с другими ХК (обусловленными инфекцией, псевдоаллергическими реакциями или протекающими спонтанно) на основании клинических данных, без проведения специфических функциональных биологических проб;
- доступного теста, позволяющего однозначно продемонстрировать специфические функциональные аутоантитела против FcεRIα при оценке АХК.

Многие авторы считают аутоиммунную крапивницу синдромным заболеванием, в структуру которого кроме крапивницы входят другие аутоиммунные заболевания. На сегодняшний день не было проведено какого-либо системного анализа изучения связи между ХСК и аутоиммунными заболеваниями. Тем не менее описано сочетание ХСК с витилиго, злокачественной анемией, ревматоидным артритом, ювенильным ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1-го типа, болезнью Грейвса, глютеновой болезнью и феноменом Рейно. Известно, например, сочетание крапивницы с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия. Но в последних исследованиях с ХК, как правило, ассоциируют аутоиммунный тиреоидит [6].

Независимо от этиологического фактора лидирующую роль в развитии главного симптома крапивницы – волдырей играют тучные клетки. Формирование волдырей при ХК происходит вследствие нежелательной активации тучных клеток кожи, приводящей к высвобождению

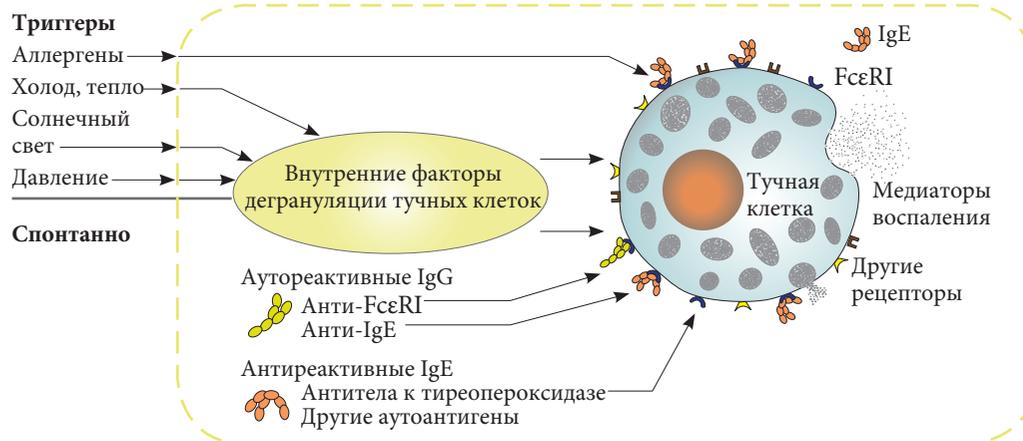


Рис. 1. Механизм реализации тучными клетками воспаления в пораженных участках кожи при различных видах хронической крапивницы

нию гистамина и других медиаторов воспаления. Ведущая роль в патофизиологическом механизме ХК принадлежит гистамину, который хранится в гранулах тучных клеток и высвобождается в результате их дегрануляции. Активация тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления универсальны для многих воспалительных процессов, в том числе участвующих в реализации различных подтипов крапивницы (рис. 1) [7].

Клинический ответ при ХСК на H₁-антигистаминные препараты и повышенные показатели концентрации гистамина в тканях кожи (тканевой жидкости кожи) подчеркивает роль гистамина как основного медиатора реализации ХСК. Что стимулирует дегрануляцию тучных клеток и почему именно в коже? Одна из гипотез заключается в том, что дегрануляция данных клеток может быть результатом аномалии самих клеток (генетическая аномалия или нарушение процессов передачи сигнала, как в случае с мастоцитозом). Если бы это было так, то мы наблюдали бы системную, а не местную кожную реакцию. Скорее всего тучные клетки кожи у пациентов с ХСК не являются аномальными, а становятся более чувствительными и нестабильными в результате воздействия различных факторов. Тем самым реализуется феномен преходящей активации тучных клеток. Причины их активации разнооб-

разны – как иммунологические (посредством активации аутоантител), так и неиммунологические (посредством системы комплемента и нейропептидов, связанных со стрессом и т.д.) [8].

Кроме того, появление волдырей и ангиоотектов связано с участием в патологическом процессе простагландина D₂, лейкотриенов, брадикинина, фактора активации тромбоцитов, триптазы, нейропептидов. Все это приводит к дополнительной вазодилатации и дегрануляции тучных клеток. Привлекаемые в место воспаления лимфоциты, эозинофилы и нейтрофилы вызывают дополнительное высвобождение гистамина из тучных клеток. Изменения в коже отмечаются не только в области уртикарных элементов, но на участках, внешне интактных: повышены активность адгезивных молекул, цитокинов, количество мастоцитов, отмечаются периваскулярные инфильтраты, состоящие из нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов.

В случае аутоиммунной формы крапивницы присутствуют циркулирующие гистаминвысвобождающие антитела к иммуноглобулинам класса G (IgG) или иммуноглобулинам класса M (IgM), а также к высокоаффинным Fc-эпсилон-рецепторам 1-го типа на базофилах и тучных клетках или реже антитела к циркулирующим IgE, IgG и/или IgM.

Антитела к IgE были впервые обнаружены в 1988 г. после проведе-



ния Грюбером и его коллегами иммуноэстера среди пациентов с ХК, уртикарным васкулитом и холодовой крапивницей. У одного из пациентов с холодовой крапивницей в сыворотке, содержащей анти-IgE/IgM-антитела, наблюдался выброс гистамина из базофилов здорового донора. Однако возможная актуальность данного исследования не была подтверждена. Гистаминлиберирующие IgG-аутоантитела, имеющие свойства анти-IgE, были описаны три года спустя Грэттэном и его коллегами в сыворотке пациентов с ХК. На основе этого открытия было предложено провести тест *in vivo* посредством введения аутологичной сыворотки внутривожно (тест с аутологичной сывороткой). Впервые было выдвинуто предположение, что пациенты, которые ранее считались больными идиопатической ХК (ИХК), страдают аутоиммунным заболеванием. Данные первоначального открытия были использованы той же группой в 1993 г., и, что важно, были определены новые функциональные антитела со специфичностью против высокоаффинного IgE-рецептора (FcεRI) посредством нейтрализации активности выброса гистамина аутоантителами IgG, приготовленными из сыворотки ХК с растворимой альфа-цепью рецептора иммуноглобулина FcεRI. Данные открытия были подтверждены спустя два года Фибергом и его коллегами. Согласно данным этих ранее проведенных исследований, почти у 40% пациентов, которых прежде характеризовали как страдающих ИХК, имелись циркулирующие антитела, обладавшие свойствами антигенов. Вероятно, существуют другие системы аутоантител, которые могут быть прямым или косвенным образом связаны с формированием волдырей или персистенцией симптомов у пациентов с ХК. Была предложена модель обусловленного аутоиммунитета в связи с тем, что естественные анти-FcεRIаутоантитела могут быть обнаружены у здоровых субъектов и, вероятно, принадлежат к нормальному пулу антител и могут реагировать

с ограниченным набором аутоантител. В физиологическом состоянии рецептор FcεRIа находится в связанном виде с IgE. Удаление IgE из базофилов приводит к их активации и выбросу медиатора из тучных клеток посредством естественных анти-FcεRIа-аутоантител, в то время как повторная сенсибилизация с IgE предотвращает гистаминолиберацию. У пациентов с ХК происходит некий патологический сдвиг и рецептор FcεRIа связывается с анти-FcεRIа-аутоантителами [9]. Это открытие может стать основой модели для клеточных событий в коже, позволяющей определить, происходят активация рецепторов тучных клеток, дегрануляция и формирование волдырей в результате воздействия анти-FcεRIа-аутоантител или нет. Например, воздействие таких триггерных факторов, как тепло, холод, давление, нередко приводит к появлению волдырей. При спонтанной крапивнице симптомы заболевания возникают без видимых стимулов, что скорее всего происходит при неких локальных изменениях в коже, необходимых для связывания IgE-рецептора, в результате чего имеет место дегрануляция тучных клеток [10].

Лечение

Выбор терапии при ХСК на сегодняшний день является чрезвычайно сложной проблемой. На выбор метода лечения влияет много факторов, в том числе лицензионный статус лекарственных средств, их безопасность, клиническая картина и тяжесть заболевания. Рекомендуются алгоритм терапии ХК по-прежнему начинается с применения антигистаминных препаратов (АГП) второго поколения в течение двух недель, затем при отсутствии эффективности дозу АГП увеличивают в четыре раза. Эффективность терапии оценивают в течение одной – четырех недель. В случае выраженного обострения процесса возможно назначение короткого курса (3–7 дней) системных глюкокортикостероидов (ГКС). При отсутствии эффекта от перечисленных меро-

приятий рекомендовано применение альтернативных схем лечения: H₂-гистаминоблокаторов, циклоспорина А, анти-IgE [11]. Одним из новых препаратов, безусловно имеющих терапевтический потенциал, является омализумаб.

Омализумаб (Ксолар, Novartis) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, используемые в терапии пациентов с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, не контролируемой ингаляционными ГКС. В настоящий момент в официальную инструкцию по применению данного препарата включено положение о том, что его можно использовать при ХК, в том числе на территории РФ. Применение омализумаба у больных с ХСК рекомендовано в качестве терапии третьей линии в сочетании с АГП второго поколения при неэффективности других схем терапии.

Механизм действия омализумаба

Точный патогенез и механизм эффективности анти-IgE-терапии неизвестен. Надо учитывать, что кожная чувствительность к гистамину на фоне терапии омализумабом сохраняется в пределах нормы. Каковы же механизмы эффективности данного препарата при крапивнице?

Аутореактивность у пациентов с ХК в настоящее время разделяют на два подтипа. Не исключено, что два механизма могут сочетаться. Первый, описанный еще в 1986 г., – появление IgG-аутоантител к FcεRI-рецепторам. Данная реакция имеет место при проведении теста с аутологичной сывороткой: плотность рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток и базофилов пропорциональна уровню сывороточного IgE. Следовательно, снижение свободного IgE, практически неопределяемого, должно снижать количество рецепторов к нему. Поэтому IgG-антитела не должны перекрестно реагировать с высокоаффинным рецептором (FcεRI). Клеточная активация должна подавляться, как и последующий воспалительный



процесс (активация комплемента, клеточная инфильтрация). Частота и тяжесть симптомов ХСК также должны уменьшаться. Второй механизм предполагает появление IgE к аутоантителам. У ряда больных ХК был выявлен повышенный уровень IgE к двухцепочечной ДНК, при этом различий, по данным теста с аутосывороткой, у таких больных не выявлено. Не исключено, что именно этот механизм играет немаловажную роль в дегрануляции тучных клеток, что позволяет говорить о положительной роли препаратов, снижающих уровень аутоантител [6, 12–14].

Механизм действия омализумаба и возможные пути активации воспаления ХК позволяют высказать предположение о точках патогенетического воздействия препарата. Омализумаб изолирует моноклональные IgE и тем самым уменьшает вероятность их взаимодействия с тучными клетками. Кроме того, у пациентов с IgG-аутоантителами к IgE или FcεRI за счет связывания омализумабом IgE уменьшается плотность рецепторов на поверхности тучных клеток и базофилов, что приводит к снижению их возбудимости. В случае ХСК, когда обнаруживаются аутореактивные IgG-антитела против FcεRI, IgE или и тех и других либо аутореактивные IgE-антитела против аутоаллергенов, эти аутоантитела скорее всего и являются причинными факторами развития ХСК. Таким образом, аутореактивные IgE-антитела играют огромную роль в развитии ХСК. Кроме того, выявление у таких пациентов антител к двухцепочечной ДНК, одноцепочечной ДНК и антител к тиреопероксидазе (ТПО) говорит в пользу аутоиммунной и аутореактивной теории развития крапивницы. В подобной ситуации накопление омализумаб-IgE иммунных комплексов будет изолировать эндогенные аутоантигены, такие как антитела к ТПО и антитела к ДНК, с которыми реагирует IgE. При наличии аутореактивных IgE-антител и их роли в развитии ХСК терапия омализумабом является патогенетически оправданной. В дополнение к этим эффектам свя-

зывание омализумаба с IgE на поверхности В-лимфоцитов и клеток памяти уменьшает непрерывное образование IgE-продуцирующих клеток плазмы, а следовательно, синтез IgE [6, 7, 15–17].

Исследование эффективности омализумаба

Начиная с 2006 г. проведено большое количество клинических исследований эффективности омализумаба при различных видах крапивницы, в том числе при тяжелых физических вариантах течения данного заболевания, в том числе холинергической, солнечной [18–22]. Проведены многоцентровые плацебоконтролируемые исследования по использованию данного препарата у пациентов с ХСК. В частности, еще в 2011 г. опубликованы результаты фазы II плацебоконтролируемых исследований, в которых показана эффективность применения омализумаба в дозах 300 и 600 мг. На фоне его применения отмечался быстрый эффект купирования симптомов крапивницы. Кроме того, показана эффективность данного препарата у пациентов с ХСК, имевших антитела к ТПО и рефрактерных к традиционным методам терапии крапивницы. В тех же исследованиях доказана безопасность омализумаба.

Особый интерес вызывают исследования, проведенные в группах пациентов с тяжелыми формами крапивницы, имевших как положительный тест с аутосывороткой, так и сопутствующую аутоиммунную патологию [6, 23].

В 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом мультицентровом исследовании X-CUISITE изучали эффективность и безопасность терапии омализумабом у больных с тяжелой ХК с наличием аутоиммунного тиреодита. Дозу омализумаба и режим введения подбирали исходя из веса пациента, уровня общего IgE в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению атопической бронхиальной астмы. Пациенты, не соответствовавшие данным критериям, из ис-

следования исключались. В исследовании участвовало 49 пациентов, из них 27 получали терапию омализумабом, 22 – плацебо. Терапия предполагала подкожное введение препарата каждые две или четыре недели в течение 24 недель. В группе омализумаба получен достоверно лучший эффект по сравнению с плацебо [24].

Особый интерес представляют результаты, подтверждающие связь крапивницы с аутоиммунной патологией. Показано, что около 1/3 пациентов с ХК имеют положительную реакцию с аутосывороткой. При этом уровень общего IgE остается нормальным или даже низким. У пациентов определяется высокий уровень аутоантител, в том числе IgE-антител. Это было продемонстрировано на примере больных ХК с положительной реакцией с аутосывороткой, у которых определялся уровень антител к ТПО. Отмечено повышение уровня анти-IgG/IgE-антител к ТПО по отношению к общей популяции [6]. Большая часть пациентов, у которых применяли данный препарат, имела сочетание крапивницы с аутоиммунным тиреодитом. Однако данный препарат применяли и у пациента с другим типом аутоиммунного заболевания (сахарный диабет 1-го типа) с положительным эффектом и без побочных явлений [25]. Всего в данном исследовании участвовало шесть пациентов, пятеро из которых дали положительный результат терапии ХК. Дозы также рассчитывались исходя из опыта применения в терапии бронхиальной астмы.

Огромный интерес представляют два многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследования фазы III, посвященных оценке эффективности и безопасности омализумаба.

Целью фазы III многоцентрового двойного слепого исследования ASTERIA была оценка эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой крапивницей, ранее получавших терапию блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов. 323 пациента были рандомизи-



Таблица. Результаты наблюдения: первичные и вторичные конечные точки

Характеристика	Плацебо (n = 79)	Омализумаб		
		75 мг (n = 82)	150 мг (n = 82)	300 мг (n = 79)
Балльная оценка зуда				
Изменение за период от исходного состояния до 12 недель				
Среднее значение	-5,1 ± 5,6	-5,9 ± 6,5	-8,1 ± 6,4	-9,8 ± 6,0
Еженедельное количество элементов сыпи				
Изменение за период от исходного состояния до 12 недель				
Среднее значение	-5,2 ± 6,6	-7,2 ± 7,0	-9,8 ± 7,3	-12,0 ± 7,6
Пациенты с UAS7 ≤ 6 недель, абс. (%)	15 (19)	22 (27)	35 (43)*	52 (66)**
Общая оценка по дерматологическому индексу качества жизни				
Изменение за период от исходного состояния до 12 недель				
Среднее значение	-6,1 ± 7,5	-7,5 ± 7,2	-8,3 ± 6,3	-10,2 ± 6,8
Дни с отсутствием ангионевротического отека с 4-й по 12-ю неделю***, %				
Среднее значение	89,2 ± 19,0	93,5 ± 14,9	91,6 ± 17,4	95,5 ± 14,5

* p < 0,01 по сравнению с плацебо.

** p < 0,001 по сравнению с плацебо.

*** Этот показатель определяли как количество дней, когда пациент в дневнике на вопрос об ангионевротическом отеке ответил «нет», разделенное на общее количество дней, в отношении которых имеются записи, начиная с посещения клиники на 4-й неделе и заканчивая днем, предшествовавшим дню посещения на 12-й неделе.

рованы на группы подкожного введения омализумаба по 75, 150, 300 мг и плацебо каждые четыре недели. За весь период лечения пациенты получили по три инъекции с последующим 16-недельным периодом наблюдения. Первичный клинический эффект оценивали по шкале интенсивности зуда (0–21 балл). Средний исходный уровень зуда до начала наблюдения составил 14 баллов во всех группах. К 12-й неделе среднее изменение интенсивности зуда, определенное по шкале UAS7, составило в группе плацебо $-5,1 \pm 5,6$, в группе омализумаба 75 мг – $-5,9 \pm 6,5$ ($p = 0,46$), в группе омализумаба 150 мг – $-8,1 \pm 6,4$ ($p = 0,001$), в группе омализумаба 300 мг – $-9,8 \pm 6,0$ ($p < 0,001$). Кроме того, к 12-й неделе терапии выявлено, что доля пациентов с регрессом уртикарной сы-

пи составила 10% в группе плацебо, 18% – в группе омализумаба 75 мг, 23% – в группе омализумаба 150 мг, 53% – в группе омализумаба 300 мг. Что касается пациентов, у которых отсутствовали и уртикарная сыпь, и кожный зуд (то есть балльная оценка UAS7 = 0), их доля составила 5, 16, 22 и 44% соответственно. Данные о влиянии омализумаба на дерматологический индекс качества жизни, развитие ангиоотека, необходимость использования дополнительной терапии (25 мг дифенгидрамина) приведены в таблице. Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах. Общая частота серьезных побочных эффектов была низкой, хотя их уровень в группе омализумаба 300 мг (6%) был выше, чем в группе плацебо (3%) или в любой другой группе (1% для каждой).

На основании проведенного исследования сделан вывод, что омализумаб значительно уменьшает клинические симптомы заболевания у пациентов с ХК, симптоматика у которых сохранялась, несмотря на лечение блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов, и обладает отличным профилем безопасности [26].

Целью исследования GLACIAL стала оценка эффективности и безопасности лечения омализумабом в течение 24 недель у пациентов

с ХСК, у которых сохранялись симптомы заболевания, несмотря на терапию H₁-гистаминоблокаторами в четырехкратной дозе в сочетании с H₂-гистаминоблокаторами или антилейкотриеновыми препаратами или в сочетании с двумя этими препаратами. Пациенты были рандомизированы на две группы – группу плацебо (n = 84) и группу омализумаба (n = 252), получавших омализумаб 300 мг каждые четыре недели подкожно, всего шесть инъекций. Затем следовал 16-недельный период наблюдения. Оценка эффективности терапии проводилась на 12-й и 24-й неделях терапии на основании клинической симптоматики (волдыри, интенсивность зуда и высыпаний). Общая частота и тяжесть побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений были схожи между группами омализумаба и плацебо. Профиль безопасности препарата согласуется с таковым у пациентов с аллергической астмой. На 12-й неделе среднее изменение по шкале оценки зуда от исходного составило $-8,6$ (95% доверительный интервал (ДИ), $-9,3$ – $-7,8$) в группе омализумаба и $-4,0$ (95% ДИ, $-5,3$ – $-22,7$) в группе плацебо ($p < 0,001$). Значительные улучшения отмечались на 12-й неделе терапии и сохранялись к 24-й неделе лечения

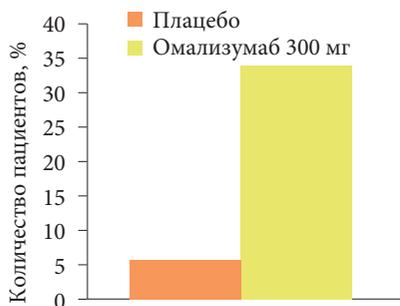


Рис. 2. Анализ пациентов с ответом UAS7 = 0 к 12-й неделе терапии



[27]. К 12-й неделе в группе омализумаба было значительно больше пациентов, у которых зуд и уртикарные элементы отсутствовали полностью (UAS7 = 0) по сравнению с группой плацебо (34% против 5%, $p < 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, омализумаб обладает хорошей переносимостью и эффективностью в лечении пациентов с ХСК, у которых симптомы сохраняются, несмотря на применение H_1 -антигистаминных средств в дозах, превышающих терапевтическую до четырех раз, в сочетании с H_2 -гистаминоблокаторами и (или) антилейкотриеновыми препаратами.

Безусловно, дискуссионным остается вопрос о продолжительности терапии препаратом Ксолар, постоянстве вводимых доз. В среднем рекомендуемый прием препарата в дозе 300 мг подкожно каждые четыре недели при средней продолжительности терапии 12–24 недели. Эффект сохраняется до 16 недель. В исследовании с участием 25 пациентов показано, что применение омализумаба существенно уменьшало как симптомы ХК, так и ангиоотеков, сопутствующих ХСК [23]. Корреляция между положительным тестом с аутологичной сывороткой и результатом лечения отсутствовала. Продemonстрировано отсутствие изменения уровня сывороточной триптазы и кожной реакции на гистамин на фоне терапии. Был разработан предварительный порог терапии омализумабом ХК: первоначальное введение 150 мг препарата с дальнейшей оценкой

эффективности в течение четырех недель. Затем при положительном ответе в виде значительного регресса симптомов сохранять дозу каждые четыре недели. В случае неудовлетворительного ответа или полного отсутствия такового предложено увеличить дозу до 300 мг с оценкой эффекта в течение двух недель. Предусмотрено также повторное введение 300 мг при необходимости. После стабилизации состояния дальнейшая тактика терапии пациентов направлена на постепенное снижение вводимой дозы или увеличение интервалов между инъекциями.

Целью открытого проспективного исследования, проведенного в Канаде в 2014 г., была оценка эффективности применения омализумаба в дозе 150 мг ежемесячно у пациентов с тяжелой трудно поддающейся традиционной терапии крапивницей.

В исследование были включены пациенты с симптомами тяжелой крапивницы согласно шкале оценки крапивницы, набравшие по этой шкале в течение семи дней свыше 30 баллов, а также пациенты с применением в анамнезе курсов пероральных ГКС и неэффективной предыдущей терапией.

В исследовании участвовали две подгруппы пациентов из разных центров (Торонто и Квебек). Первичная оценка эффективности проводилась по шкале активности крапивницы по сравнению с исходными результатами. Учитывали также количества другой сопутствующей терапии крапивницы.

Из 68 пациентов, включенных в исследование, 61 больной страдал ХСК, шесть – холодовой крапивницей, один пациент – уртикарным васкулитом. Пациенты находились под наблюдением 25 месяцев. По результатам центра в Торонто согласно шкале активности крапивницы показатели снизились с 32,2 до 5,7 балла после лечения омализумабом. У 79% достигнута полная ремиссия заболевания, у 18 пациентов зафиксировано улучшение состояния, однако полной ремиссии достичь не удалось. Интервалы между введениями препарата – от одного до трех месяцев. В Квебеке через 18 месяцев по шкале активности крапивницы произошло снижение с 24,4 до 2,2 балла, а количественный счет сопутствующей терапии снизился с 13,3 до 3,0. Все шесть пациентов с холодовой крапивницей освободились от симптомов заболевания. Результаты теста толерантности к холоду показали значительное повышение толерантности.

Исследователи пришли к выводу, что омализумаб высокоэффективен у пациентов с тяжелой крапивницей, требующей терапии системными ГКС. Омализумаб хорошо переносили все пациенты [28].

Заключение

Среди лекарственных средств для лечения ХСК, особенно тяжелых форм, появился новый препарат – Ксолар. Он характеризуется отличным соотношением эффективности и безопасности, что безусловно дает врачу и пациенту надежду на исцеление. 🌟

Литература

1. Grattan C. The urticarias: pathophysiology and management // Clin. Med. 2012. Vol. 12. № 2. P. 164–167.
2. Дробик О.С., Воронова М.Ю., Горячкина Л.А. Международные рекомендации по лечению хронической крапивницы – 2012. Что нового? // Фарматека. 2013. № 15.
3. Передельская М.Ю., Дробик О.С., Горячкина Л.А. Возможности терапии хронической рецидивирующей крапивницы омализумабом // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012. № 1. С. 64–69.
4. Борзова Е.Ю., Грамман К. Лечение крапивницы: сегодня и завтра (часть 1) // Российский аллергологический журнал. 2010. № 5. С. 3–16.

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



5. Борзова Е.Ю., Грамман К. Лечение крапивницы: сегодня и завтра (часть 2) // Российский аллергологический журнал. 2010. № 6. С. 5–13.
6. Maurer M., Altrichter S., Bieber T. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase // *Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 1. P. 202–209.
7. Chang T.W., Chen C., Lin C.J. et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticarial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Jun 17. pii: S0091-6749(14)00657-5.
8. Дробик О.С., Воронова М.Ю. Хроническая крапивница и стресс: разные грани проблемы // *Consilium Medicum.* 2013. № 3. С. 68–71.
9. Horn M.P., Pachlopnik J.M., Vogel M. et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 12. P. 2268–2274.
10. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M. et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria // *Allergy.* 2013. Vol. 68. № 1. P. 27–36.
11. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // *Allergy.* 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
12. Metz M., Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria // *Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 406–411.
13. Saavedra M.C., Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab // *Clin. Mol. Allergy.* 2011. Vol. 9 (1). № 2.
14. Al-Ahmad M. Omalizumab therapy in three patients with chronic autoimmune urticaria // *Ann. Saudi Med.* 2010. Vol. 30. № 6. P. 478–481.
15. Groffik A., Mittel-Kaoukhov H., Magerl M. et al. Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria // *Allergy.* 2011. Vol. 66. № 2. P. 303–305.
16. Rodríguez-Trabado A., Fernández Pereira L.M., Romero-Chala S. et al. Monitoring omalizumab treatment efficacy in chronic urticaria by the basophil activation test // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2011. Vol. 40. № 6. P. 390–392.
17. Sánchez-Machín I., Iglesias-Souto J., Franco A. et al. T cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab // *Clin. Mol. Allergy.* 2011. Vol. 9. № 11.
18. Bindslev-Jensen C., Skov P.S. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 1. P. 138–139.
19. Boyce J.A. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 6. P. 1415–1418.
20. Bullerkotte U., Wieczorek D., Kapp A., Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 7. P. 931–932.
21. Güzelbey O., Ardelean E., Magerl M. et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy.* 2008. Vol. 63. № 11. P. 1563–1565.
22. Rodríguez-Rodríguez M., Antolin-Amerigo D., Barbarroja-Escudero J. et al. Successful treatment of severe delayed pressure angio-oedema with omalizumab // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2014. Vol. 42. № 1. P. 78–80.
23. Metz M., Altrichter S., Ardelean E. et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria // *Allergy Immunol.* 2011. Vol. 154. № 2. P. 177–180.
24. Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J. et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria // *Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 3. P. 567–573.
25. Diaz M., Perez M., Giner A., Gimeno E. Positive effect of omalizumab in chronic urticaria. Geneva, 2012.
26. Rosén K., Maurer M., Hsieh H. et al. Response to: ‘Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: a critical appraisal’ // *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 171. № 1. P. 15–16.
27. Kaplan A., Ledford D., Ashby M. et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132. № 1. P. 101–109.
28. Sussman G., Hébert J., Barron C. et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. Vol. 112. № 2. P. 170–174.

Omalizumab: New Horizons in Therapy of Chronic Spontaneous Urticaria

O.S. Drobik¹, M.Yu. Voronova²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education

²Moscow Municipal Clinical Hospital № 52

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

Monoclonal anti-IgE antibodies known as omalizumab (Xolair) was recently approved for therapy of chronic urticaria that turned out to be effective in case of severe forms of chronic urticaria. Here, we present results of clinical studies proving efficacy of omalizumab, provide with indications and contra-indications for its administration as well as determine a role for this drug within therapeutic algorithm of chronic urticaria. Administration of omalizumab does not represent a first-line therapy, however, in case of severe manifestations of chronic urticaria which are not relieved by antihistamines, it was found that omalizumab lets to reach clinical remission and results in improving patients' quality of life.

Key words: chronic spontaenous urticaria, omalizumab, antihistamines

ИЗМЕНЯЮЩИЙ ЖИЗНЬ

44% пациентов избавились от зуда и высыпаний благодаря препарату Ксолар в дозе 300 мг через 12 недель¹⁻⁴

Апрель 2014
Зарегистрирован
в России



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Ксолар
омализумаб
Новые возможности лечения ХИК

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МНН: омализумаб. Лекарственная форма. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества. **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение **хронической идиопатической крапивницы**, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** Атопическая бронхиальная астма: В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения,

сывороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто - у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, косто-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: гельминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алоpecia, отек суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем - вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке. Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

1. Инструкция по применению препарата Ксолар, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР ЛСР-000082. 2. Saini SS, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111 (Suppl. 5):A18. 3. Maurer M, et al. N Engl J Med 2013; 368:924-35. 4. Kaplan A, et al. J Allergy Clin Immunol 2013;132:101-9. 265822/XclairCSU/A4/0614/500

ООО "Новartis Фарма"
125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.
Тел. +7 495 967 12 70, факс. +7 495 967 12 68
www.novartis.ru

279667XCL/A4/08.2014/033.300

Реклама



Практические аспекты сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в вопросах и ответах

Е.В. Передкова

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

В отличие от высокоэффективных лекарственных средств аллергенспецифическая иммунотерапия способна остановить дальнейшее развитие аллергических заболеваний. Кому показана и кому противопоказана такая терапия? Как оценить ее эффективность? В чем преимущества сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии? Ответы на эти и другие вопросы – в статье.

Ключевые слова: сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия, IgE-опосредованная аллергическая реакция, аллергический ринит, аллергическая бронхиальная астма

В настоящее время отмечается рост аллергических заболеваний. Ими страдают около 30% взрослых и 50% детей. Наиболее распространенными считаются аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) [1]. Высокоэффективные лекарственные средства позволяют контролировать течение аллергических заболеваний, успешно достигать ремиссии, предупреждать обострения, но не могут влиять на течение самого аллергического процесса, лежащего в основе

патогенеза таких заболеваний. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – единственный метод, способный коренным образом менять ответ иммунной системы на аллерген, а следовательно, естественное течение болезни. АСИТ действует практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса (на клеточный и медиаторный компоненты аллергического воспаления), тормозит раннюю и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции, что является неос-

поримым преимуществом данного метода терапии. Такими свойствами не обладают даже современные фармакологические препараты. Специфическая иммунотерапия важна для профилактики и лечения респираторной аллергии. Сегодня клиническая ценность АСИТ общепризнана. Активно изучаются режимы проведения АСИТ, анализируются роль скорости наращивания дозы, длительность лечения. Подкожный способ введения аллергенов рассматривается как классический метод специфического лечения. Сублингвальная АСИТ (слАСИТ) получила широкое распространение во многих странах, вследствие чего возрос интерес к специфической иммунотерапии в целом. Эффективность и безопасность слАСИТ подтверждены результатами многочисленных крупномасштабных двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований [2–5].

Как оценить эффективность АСИТ?

Достоверного биологического маркера эффективности АСИТ не существует. Иммунотерапия аллергенами приводит к умень-



шению или полному регрессу клинических симптомов заболевания. По завершении АСИТ снижаются продолжительность обострений болезни (нередко они вовсе отсутствуют) и потребность в медикаментах для базисного и симптоматического лечения. АСИТ позволяет предупредить прогрессирование болезни, утяжеление симптоматики, развитие БА [6]. Как известно, у большинства пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, со временем увеличивается спектр «виновных» аллергенов. Своевременно проведенная АСИТ позволяет этого избежать [7]. Достигнутый профилактический эффект АСИТ сохраняется в течение нескольких лет по ее окончании [8].

Когда следует оценивать эффективность слАСИТ?

Эффективность лечения пыльцевыми аллергенами оценивают в сезон пыления аллергенных растений, а при лечении аллергенами клещей домашней пыли – через шесть месяцев терапии. Ключевой момент – 12 месяцев лечения. Врач принимает решение о продолжении слАСИТ, если:

- ✓ уменьшились симптомы;
- ✓ снизилась потребность в фармакотерапии;
- ✓ улучшилось качество жизни;
- ✓ пациент выполняет требования протокола лечения;
- ✓ отмечается хороший профиль безопасности;
- ✓ пациент удовлетворен результатами лечения.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать только стандартизированные аллергены в соответствии с требованиями к их качеству. Такой подход обеспечивает постоянство концентрации и активности аллергена, облегчает подбор дозы, делает возможным прогноз реакции пациента, дает уверенность в безопасности и эффективности лечения.

Кому проводят АСИТ?

АСИТ целесообразно проводить пациентам с аллергическими забо-

леваниями (аллергический ринит, аллергическая БА, аллергические реакции на укусы перепончатокрылых насекомых). Чем раньше начато специфическое лечение, тем выше вероятность достижения клинического эффекта. Промедление может сказаться на эффективности АСИТ.

Общие показания для проведения АСИТ

Иммуноterapia проводится только при подтверждении IgE-зависимого механизма сенсибилизации (результаты кожных тестов или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше). В ряде случаев выполняют провокационные тесты. Врач должен быть уверен, что за развитие клинических проявлений отвечают именно эти аллергены. Должны быть купированы обострения интеркуррентных заболеваний. До начала АСИТ обязательно проводятся элиминационные мероприятия. АСИТ показана пациентам:

- ✓ с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом);
- ✓ с контролируемой легкой и среднетяжелой БА (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) ≥ 70% от должной величины);
- ✓ имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;
- ✓ у которых симптомы болезни не исчезают после элиминации аллергенов или полная элиминация невозможна;
- ✓ которые отказываются от фармакотерапии или у которых такая терапия оказывает нежелательные эффекты.

Кроме того, АСИТ показана при анафилактических реакциях на ужаление перепончатокрылых насекомых.

В федеральных клинических рекомендациях по иммунологии и аллергологии 2014 г. перечень пациентов, которым показана АСИТ, дополнен пациентами, страдающими atopическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения с высокой степенью сенсибилизации [9]. В международных кли-

нических рекомендациях по проведению АСИТ таких показаний пока нет.

Кому противопоказана АСИТ?

Существуют абсолютные и временные противопоказания к проведению АСИТ.

Абсолютные противопоказания для любого метода АСИТ:

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- психические расстройства;
- лечение бета-блокаторами, в том числе топическими;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с симпатомиметиками;
- тяжелая форма БА, отсутствие контроля БА (ОФВ₁ < 70% от должного значения на фоне проведения адекватной фармакотерапии);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения в случае использования адреналина (эпинефрина);
- невозможность или нежелание пациента соблюдать схему и режим лечения;
- тяжелые заболевания внутренних органов, нервной, эндокринной систем, болезни крови;
- наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ);
- детский возраст до пяти лет;
- беременность и грудное вскармливание.

При наличии абсолютных противопоказаний АСИТ проводить не следует.

Состояние слизистой оболочки полости рта особенно важно при проведении слАСИТ. Известны особенности механизма слАСИТ: захват аллергена дендритными клетками Лангерганса, миграция через слизистую оболочку к лимфатическим узлам и последующая индукция иммунорегуляторных механизмов [10].

Принимая решение о лечении сублингвальными аллергенами, необходимо учитывать возможные дополнительные противопоказания:

- персистирующие повреждения и тяжелые воспалительные за-



болевания слизистой оболочки полости рта;

- персистирующие заболевания пародонта;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба или другие хирургические манипуляции в полости рта;
- гингивит, кровоточивость десен.

Временные противопоказания для любого вида АСИТ:

- нестабильное течение БА;
- другие нестабильные аллергические заболевания;
- лихорадка;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация.

Временные противопоказания позволяют назначать АСИТ только после купирования обострения аллергических заболеваний, БА, интеркуррентных заболеваний и соблюдения временных интервалов после вакцинации.

Существуют ли возрастные ограничения для проведения АСИТ?

Нижняя возрастная граница для проведения АСИТ – пять лет. Верхней возрастной границы не установлено. АСИТ проводят пациентам в возрасте до 60 лет. Однако если существуют четкие показания, отсутствуют противопоказания, то проведение такого лечения возможно и у лиц старше 60 лет. Врач принимает решение индивидуально в каждом конкретном случае.

Что должен знать пациент, которому назначена АСИТ?

Пациента необходимо информировать о причинах заболевания и возможных последствиях его прогрессирования. Он должен понимать цель АСИТ, ее отличия от фармакотерапии, иметь представление об оптимальной продолжительности терапии и времени наступления клинического эффекта. Пациенту следует разъяснить важность соблюдения протокола лечения, возможность появления нежелательных эффектов и способы их устранения.

Образование пациентов как способ повышения приверженности АСИТ

По данным исследования, проведенного в Европе в 2010 г., среди пациентов, посетивших аллерголога всего один раз в году, около 70% прекратили слАСИТ в течение двух лет. Среди тех, кто посетил врача дважды, 32% прервали терапию, среди посетивших врача три раза прекратили лечение только 18% [11]. По результатам другого опроса, пациентов, продолживших терапию в течение шести месяцев после участия в трехчасовой образовательной программе, насчитывалось 96%. Эта программа включала информацию о заболевании, методах терапии, оптимальной продолжительности лечения и возможных побочных эффектах. В группе тех, кто получил исключительно устные рекомендации, только 77% продолжили лечение [12].

Пациент, получающий слАСИТ, должен находиться в постоянном контакте с врачом. От уровня осведомленности пациента в начале терапии во многом зависит, продолжит он лечение или самостоятельно прекратит его. Посещение врача как минимум два-три раза в год позволяет сохранить приверженность терапии в течение необходимого периода (3–5 лет), даже если пациент уже после первого курса чувствует себя хорошо. Необходимо помнить, что длительность эффекта АСИТ зависит от длительности курса терапии.

В чем преимущества слАСИТ?

Одинаково высокая эффективность подкожной АСИТ и слАСИТ подтверждена данными метаанализа [12]. Наиболее безопасным оказался сублингвальный метод. Если для набора дозы (первая фаза лечения) при подкожном методе требуется несколько месяцев, то при слАСИТ необходимая доза достигается в течение трех дней при лечении аллергенами в форме таблеток и в течение 9–11 дней – аллергенами в форме капель. Инъекции аллергенов проводятся специально обученным медицин-

ским персоналом исключительно в аллергологическом кабинете. Сублингвальные аллергены можно применять в домашних условиях. Конечно, контроль врача за проведением лечения аллергенами любым методом обязателен. Визиты к врачу при лечении сублингвальными пыльцевыми аллергенами необходимы через месяц после начала терапии (оценка безопасности и правильности применения препарата), в сезон пыления аллергенных растений (безопасность и оценка интенсивности симптомов, решение вопроса о необходимости фармакотерапии, контроль за соблюдением режима лечения) и по окончании пыльцевого сезона для оценки эффективности. Если слАСИТ проводится аллергенами клещей, через месяц оценивают безопасность препарата и правильность применения аллергена, через три месяца – безопасность и приверженность терапии, а через 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 месяцев – эффективность и приверженность лечению. Частота визитов может меняться в зависимости от общего состояния пациента и реакции на аллерген. Для слАСИТ доказана долговременная эффективность. Так, проведение слАСИТ аллергенами клеща домашней пыли в течение четырех лет способствовало наступлению восьмилетней клинической ремиссии [8]. Доказан профилактический эффект в отношении возникновения новых сенсibilизаций, профилактический эффект в отношении развития астмы [13].

Каким пациентам можно рекомендовать слАСИТ?

Сублингвальная АСИТ рекомендуется:

- ✓ дисциплинированным, самостоятельно выполняющим предписания врача пациентам;
- ✓ лицам, не имеющим возможности часто посещать врача;
- ✓ пациентам, у которых попытка проведения АСИТ подкожным методом не удалась из-за выраженных побочных реакций или иных причин;



✓ детям и взрослым, не желающим получать инъекции.

Можно ли проводить АСИТ, в том числе сублингвальным методом, во время беременности и грудного вскармливания?

В исследованиях у животных не выявлено потенциальных тератогенных и эмбриотоксических свойств лечебных аллергенов. Не получено статистически достоверных данных, свидетельствующих о влиянии на сперматогенез, овариогенез и фертильность. У животных применение лечебных аллергенов не приводило к летальному, токсическому или тератогенному действию на плод, не изменяло функциональных свойств плаценты. Не наблюдалось изменения активности миоэлектрической активности и рождения плода с пороками развития.

В настоящее время не обнаружено нежелательного влияния аллергена на плод у женщин, получавших АСИТ во время беременности. При проведении АСИТ любым методом необходимо учитывать возможный риск развития системных реакций. Эти реакции способны привести к прерыванию беременности, потребовать применения адреналина, противопоказанного беременной. Поэтому, если беременность наступила во время лечения, АСИТ следует прекратить [8].

Клинических данных о применении АСИТ во время лактации нет. Проводить АСИТ в период грудного вскармливания не рекомендуется. Изучена безопасность слАСИТ во время беременности. 155 пациенток получали слАСИТ, 24 из них лечились аллергенами впервые. Анализировалась частота развития токсикозов, самопроизвольных аборт, перинатальной смертности, рождения недоношенных детей и детей с пороками развития. За шестилетний период в группе больных, получавших слАСИТ, осложнений отмечалось меньше, чем в общей популяции и в контрольных группах. Авторы сделали вывод о безопасности слАСИТ

[14]. Однако вопросы АСИТ во время беременности и грудного вскармливания требуют дальнейшего изучения.

Проводится ли вакцинация пациенту, получающему АСИТ?

В ряде случаев во время проведения АСИТ возникает необходимость в вакцинации. Плановая вакцинация проводится за месяц до начала АСИТ или после ее окончания. Вакцинацию не рекомендуется проводить в период наращивания дозы. При проведении АСИТ в течение трех лет и более на этапе поддерживающей терапии при необходимости вакцинации надо выполнить ряд условий. Они касаются и подкожной, и сублингвальной АСИТ:

- введение аллергена и вакцины в один день запрещено;
- вакцинация возможна не ранее чем через 7–10 дней после введения аллергена;
- следующая инъекция аллергена возможна не ранее чем через три недели после вакцинации. Аллерген вводится только в отсутствие побочных реакций на введение вакцины.

При слАСИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации необходим перерыв в применении аллергена. Следует прекратить его прием за три дня до вакцинации и в течение 10–14 дней после введения вакцины [9].

Насколько важна элиминация «виновных» аллергенов при проведении слАСИТ?

Элиминация «виновных» аллергенов – важный фактор успеха АСИТ, и не имеет значения, каким методом она проводится. Играет роль снижение концентрации клещей домашней пыли в доме пациентов, имеющих сенсibilизацию к ним. Необходим контроль за концентрацией пыльцы растений в воздухе помещений в период естественной экспозиции аллергенов. У ряда пациентов с респираторной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам развивается перекрестная пищевая аллергия к продуктам растительного

происхождения. Такие реакции могут возникать через несколько лет после проявлений пыльцевой аллергии и значительно реже предшествуют им. Этот феномен обусловлен наличием в растениях белков, паналлергенов (профилинов), имеющих сходство молекул антигенов между пыльцой растений и его листьями, стеблями, плодами и родственными растениями [15]. Мероприятия, направленные на исключение или уменьшение контакта с аллергенами, позволяют снизить риск возникновения нежелательных реакций в процессе лечения.

Каков риск побочных эффектов при проведении слАСИТ?

При проведении АСИТ любым методом могут развиваться побочные реакции. О риске их развития должен быть информирован каждый пациент, начинающий лечение. Высокий профиль безопасности – одно из преимуществ слАСИТ. Этот метод специфического лечения применяется уже более 20 лет. За этот период не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

Нежелательные побочные эффекты могут быть местными и системными.

Местные реакции при слАСИТ возникают обычно на этапе набора дозы и регистрируются у 75% пациентов [16]. Как правило, они проходят самостоятельно в течение 15 минут после приема аллергена. Местные реакции проявляются зудом, жжением в полости рта, отеком слизистой оболочки полости рта, языка.

Системные реакции возникают обычно в течение нескольких минут после приема аллергена, иногда спустя 30 минут. Такие реакции развиваются вне области введения аллергена. Системные реакции легкой и средней степени тяжести, как правило, не угрожают жизни. Тяжелые реакции считаются жизнеугрожающими.

Легкие системные реакции: заложенность носа, чихание, зуд в носу, зуд век, слезотечение, першение в горле, сухой кашель.



Системные реакции средней тяжести: затруднение дыхания, кожный зуд, высыпания.

Тяжелые системные реакции: бронхоспазм, снижение пиковой скорости выдоха более чем на 40%, отек гортани, генерализованная крапивница, анафилактический шок.

Угрожающие жизни реакции требуют интенсивной терапии и стационарного наблюдения в течение суток. Частота развития системных реакций зависит от тяжести основного заболевания, степени сенсibilизации, наличия сопутствующих заболеваний. Чаще такие реакции наблюдаются у пациентов с БА и крапивницей [16]. При слАСИТ системные реакции редки. При возникновении системных реакций врач должен пересмотреть программу лечения.

Каковы причины развития системных реакций?

Несмотря на то что слАСИТ – наиболее безопасный метод специфического лечения, вероятность развития системных реакций существует. Пациенты должны быть проинформированы о признаках побочных реакций, об их раннем распознавании, о действиях в соответствии с указаниями врача. В ряде случаев лечение проводят нестандартизированными препаратами, что считается недопустимым и может стать причиной развития таких реакций.

Иногда применяют смеси аллергенов, что также отрицательно влияет на безопасность лечения. Нарушение протокола лечения, длительные перерывы в при-

еме аллергенов, передозировка, интенсивные протоколы лечения – наиболее частые причины развития системных побочных реакций.

Следует учитывать проявления уже возникавших системных реакций, тяжелых местных реакций. При проведении АСИТ любым методом необходимо соблюдать гипоаллергенную диету, исключить из рациона продукты, обладающие перекрестными аллергенными свойствами с пыльцевыми аллергенами, у лиц, имеющих сенсibilизацию к ним. Острые инфекции, обострение сопутствующих заболеваний, обострение БА, стресс, интенсивные физические нагрузки – факторы риска тяжелых системных реакций [17–19]. Повреждение слизистой оболочки полости рта, такие заболевания, как гингивиты, стоматиты, глосситы, хирургические вмешательства в полости рта, экстракция зубов, приводят к нарушению всасывания и трансформации аллергена.

В профилактике побочных реакций особенно важна роль врача. Правильное представление о характере заболевания, его тяжести, выявление полного спектра сенсibilизации, выбор оптимального метода лечения для конкретного больного – залог успешного и безопасного лечения.

Каков алгоритм действий врача при развитии побочных реакций?

При легких или умеренно выраженных местных реакциях, впервые появившихся и самостоятельно проходящих, можно продолжить лечение без изменения. Возможен вариант возврата к предыдущей дозе с ее постепенным наращиванием.

При легких или умеренных системных реакциях необходимо прекратить прием препарата на 48 часов. Далее, если состояние нормализуется, можно возобновить прием препарата, сократив дозу в два раза по сравнению с последней принятой дозой. Для купирования таких реакций применяют антигистаминные пре-

параты, бета-2-агонисты, глюкокортикостероиды (перорально, парентерально).

При сильных местных реакциях, выраженных системных реакциях лечение прекращают до улучшения состояния пациента, тщательно анализируют причины появления реакций. Возобновляют лечение с осторожностью на фоне базисной фармакотерапии. АСИТ отменяют только в тяжелых случаях.

Как поступать, если в приеме аллергенов был перерыв?

Если перерыв в лечении вызван болезнью, перед возобновлением лечения необходимо проанализировать состояние пациента и результаты проведенной фармакотерапии. Решение о дальнейшем приеме аллергенов принимается исходя из полученных данных.

Если перерыв в лечении не был связан с заболеванием, алгоритм действий будет следующим.

Этап набора дозы. В случае перерыва менее семи дней продолжают набор дозы. При перерыве от недели и более месяца лечение возобновляют с одной дозы той концентрации, на которой лечение было приостановлено. Затем продолжают набор дозы.

Этап поддерживающей терапии. В случае семидневного перерыва лечение возобновляют без изменений. При перерыве от недели до месяца возобновляют прием аллергена с одной дозы используемой концентрации и увеличивают дозу по схеме начального этапа до максимально хорошо переносимой дозы. При перерыве более месяца лечение возобновляют после осмотра аллерголога. Первую после перерыва дозу применяют в присутствии врача. Лечение возобновляют с одной дозы, далее ее увеличивают по схеме начального этапа. В ряде случаев врач принимает решение о возобновлении лечения с самого начала (с этапа набора дозы).

Когда проведение слАСИТ следует приостановить?

Терапию временно приостанавливают в следующих случаях:

Благодаря
длительному долговременному эффекту
аллергенспецифическая иммунотерапия
способна остановить
дальнейшее развитие аллергии
и прогрессирование заболевания



- экстракция или потеря зуба, хирургические манипуляции в полости рта, травма, вызвавшая кровотечение;
- инфекционные заболевания;
- острый гастроэнтерит;
- воспаление в полости рта, глотки.

Лечение можно продолжить лишь после полного выздоровления. В каждом конкретном случае решение о первой после перерыва дозе врач принимает в зависимости от состояния больного, длительности перерыва, фазы лечения, последней дозы аллергена.

Кроме того, проведение слАСИТ временно приостанавливают при обострении аллергического заболевания, БА. В этом случае нужно проанализировать причины развития обострения, при необходимости принять меры для более полной элиминации аллергенов. Обострение БА может потребовать изменения или назначения базисной терапии, если пациент ее ранее не получал. После восстановления контроля в ряде случаев программу лечения пересматривают.

Можно ли перейти с подкожного метода лечения аллергенами на сублингвальный, и наоборот?

Если принято решение о смене метода АСИТ, независимо от того, в какой фазе лечения находится пациент (фаза набора дозы или фаза поддерживающей терапии), лечение новым методом начинается с фазы набора дозы. Такой подход позволяет избежать риска развития побочных реакций. Переход с одного метода на другой должен быть взвешенным и обоснованным. Следует учитывать особенности каждого метода, взвешивать все показания и противопоказания к лечению.

Сколько различных сенсбилизаций может иметь пациент, чтобы рассчитывать на успех слАСИТ?

Оптимально не более двух групп аллергенов. Начинают, как правило, лечение одним, наиболее значимым аллергеном. Выбор

основывается на таких характеристиках, как наибольшая продолжительность симптомов в году, наиболее тяжелые симптомы, основное влияние на качество жизни, степень контакта с аллергеном.

Выбор наиболее значимого аллергена не должен основываться на интенсивности кожных проб и уровне специфического IgE.

Начинают лечение в зависимости от выбранного аллергена. Выбирают или предсезонно-сезонный протокол (пыльцевые аллергены), или круглогодичное лечение (аллергены клещей домашней пыли). После года лечения оценивают его эффективность, переносимость (побочные реакции). На следующий год начинают терапию вторым аллергеном (протокол зависит от вида аллергена), продолжая лечение первым аллергеном (поддерживающая стадия круглогодичного протокола или продолжение предсезонно-сезонного лечения).

Если пациент получает лечение двумя аллергенами, какова последовательность их приема?

Аллергены нужно принимать утром до завтрака. Сначала пациент принимает первый аллерген, а через 30–40 минут второй. В ряде случаев допускается прием первого аллергена до завтрака, второго – перед обедом. Аллергены необходимо принимать в определенное время дня, регулярно.

Возможна ли фармакотерапия на фоне АСИТ?

При возникновении местных или системных реакций в период лечения или появлении симптомов поллиноза в сезон пыления аллергенных растений могут назначаться антигистаминные средства, антилейкотриеновые препараты, бета-2-агонисты, топические, а иногда и системные глюкокортикостероиды. Спектр назначаемых препаратов зависит от клинической картины. На эффективность АСИТ применение медикаментов не влияет.

В чем причины неудачи слАСИТ?

Несоблюдение пациентом протокола лечения. Длительные перерывы в приеме аллергена, несвоевременный прием аллергенов, слишком затянутый период наращивания дозы, нежелание пациента лечиться и т.д.

Резкое увеличение концентрации аллергена. Интенсивное пыление при сухой, жаркой, ветреной погоде. Увеличение концентрации бытовых аллергенов (ремонт в помещении, переезд, уборка).

1. Неблагоприятное течение сопутствующих заболеваний.
2. Низкая поддерживающая доза аллергена.
3. Неправильный выбор аллергенов для АСИТ.
4. Неполное выявление спектра сенсбилизации.
5. Неверные показания для АСИТ у конкретного пациента.

Прежде чем отказаться от дальнейшего проведения АСИТ, необходимо уточнить диагноз, сенсбилизацию, роль сопутствующих заболеваний, комплаентность пациента (количество принятого препарата, пропуски в приеме аллергена, раздражающие факторы, семейная ситуация).

Сублингвальная АСИТ проводится строго по протоколу в соответствии с инструкцией к лечебному аллергену. Кратность применения препарата корректируется в зависимости от переносимости лечения и общего состояния пациента. В сезон пыления аллергенных растений этап наращивания доз исключается, а поддерживающие дозы применяются при условии, что в этот период пациент находится в клинической ремиссии. При появлении симптоматики лечение аллергенами прекращается. Решение о возобновлении АСИТ принимается только в том случае, если на фоне фармакотерапии достигнута клиническая ремиссия. Решение о дозе аллергена принимается индивидуально в каждом конкретном случае [13].

Заключение

В настоящее время АСИТ не рассматривают как дополнительный метод лечения. Благодаря



длительному и долговременному эффекту АСИТ считается терапией, способной остановить дальнейшее развитие аллергии и прогрессирование заболева-

ния. При правильной и своевременной диагностике аллергического заболевания, выявлении полного спектра аллергенов, к которым сенсibilизирован

пациент, соблюдении четких показаний к применению, учете всех сопутствующих заболеваний, грамотном ведении пациента АСИТ будет успешной. 🌟

Литература

1. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // Российский аллергологический журнал. 2014. № 3. С. 3–10.
2. Quirino T., Iemoli E., Siciliani E. et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study // Clin. Exp. Allergy. 1996. Vol. 26. № 11. P. 1253–12561.
3. Mauro M., Russello M., Incorvaia C. et al. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 39. № 4. P. 119–122.
4. Stewart G.E., Lockey R.F. Systemic reactions from allergen immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. 1992. Vol. 90. № 4. Pt. 1. P. 567–578.
5. Reid M.J., Lockey R.F., Turkeltaub P.C., Platts-Mills T.A. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989 // J. Allergy Clin. Immunol. 1993. Vol. 92. № 1. Pt. 1. P. 6–15.
6. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
7. Des Roches A., Paradis L., Menardo J.L. et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 99. № 4. P. 450–453.
8. 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.
9. Аллергология и иммунология. Федеральные клинические рекомендации. М.: Фармарус ПринтМедиа, 2014. С. 106–117.
10. Scadding G., Durham S.R. Mechanisms of sublingual immunotherapy // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2011. Vol. 31. № 2. P. 191–209.
11. 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.
12. Calderón M.A., Boyle R.J., Penagos M., Sheikh A. Immunotherapy: The meta-analyses. What have we learned? // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2011. Vol. 31. № 2. P. 159–173.
13. 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.
14. Shaikh W.A., Shaikh S.W. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy // Allergy. 2012. Vol. 67. № 6. P. 741–743.
15. Курбачева О.М., Муажон Ф., Павлова К.С., Храбина М. Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллерген-специфичекая иммунотерапия // Российский аллергологический журнал. 2010. № 1. С. 32–39.
16. Cox L.S., Larenas Linnemann D., Nolte H. et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. № 5. P. 1021–1035.
17. Calderon M., Mösges R., Hellmich M., Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy // Allergy. 2010. Vol. 65. № 4. P. 420–434.
18. Lopez D.G.L. Systemic reactions secondary to allergen-specific immunotherapy in a population of Monterrey, Mexico // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 111. S72.
19. Roy S.R., Sigmon J.R., Olivier J. et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2007. Vol. 99. № 1. P. 82–86.

Questions and Answers of Practical Aspects of Sublingual Allergen-Specific Immunotherapy

Ye.V. Peredkova

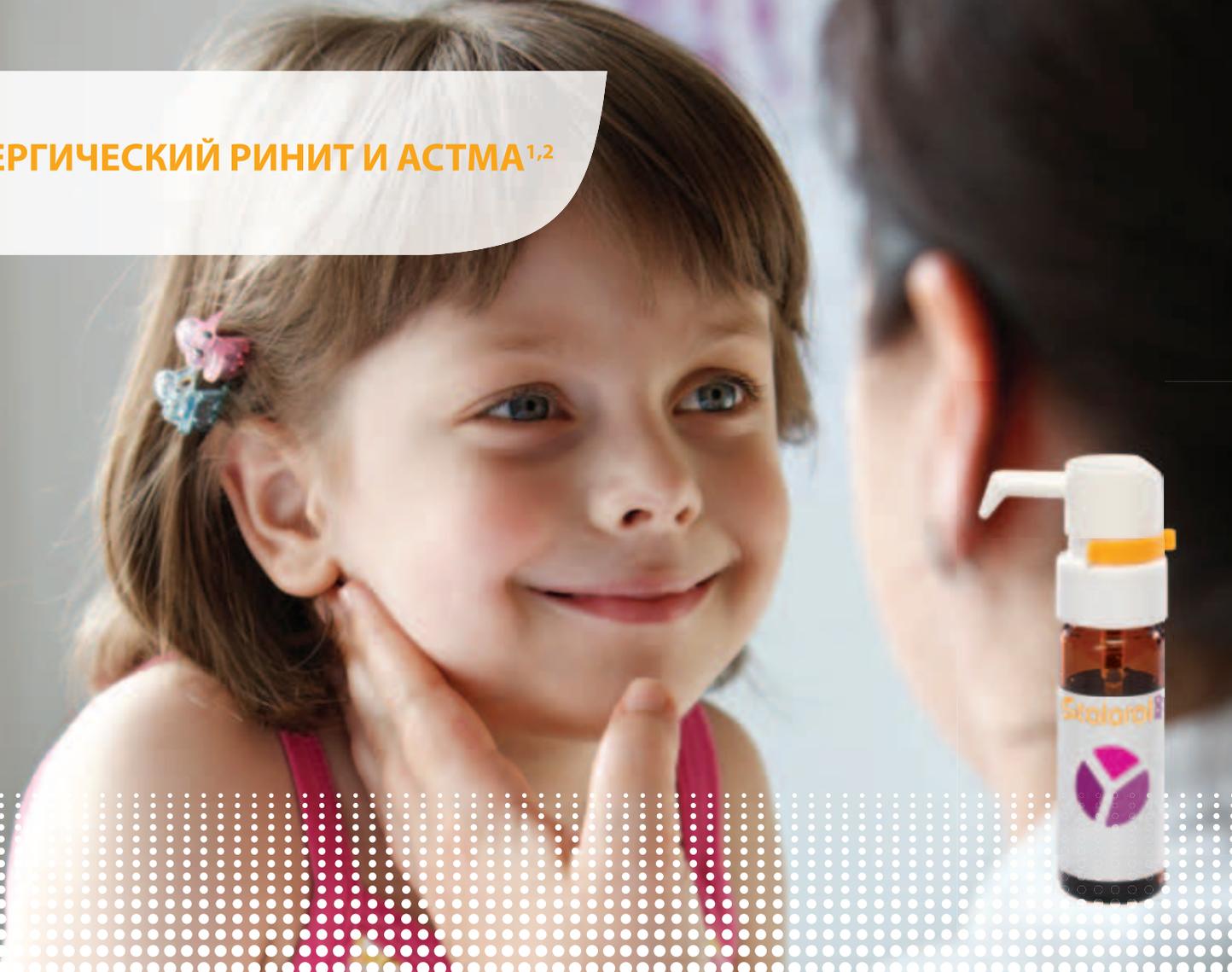
Russian Medical Academy of Postgraduate Education

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

As opposed to highly effective medicinal products, allergen-specific immunotherapy is able to stop further development of allergic diseases. Who has indications and contraindications for such therapy? How to assess therapeutic efficacy? What are advantages of sublingual allergen-specific immunotherapy? Answers to these and other questions will be found in the current paper.

Key words: sublingual allergen-specific immunotherapy, IgE-mediated allergic reaction, allergic rhinitis, allergic bronchial asthma

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И АСТМА^{1,2}



СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

 **Staloral** 300
УДОБНО И БЕЗОПАСНО^{3,4}

ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ» Капли подъязычные (экстракт аллергена из пыльцы березы)

СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ» Капли подъязычные (Экстракт аллергена клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в равных пропорциях). **ПРОТИВООКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ (см. перечень вспомогательных веществ); аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты; злокачественные новообразования; неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха < 70%); терапия бета-адреноблокаторами (включая местную терапию в офтальмологии); тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки рта, например, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, микозы. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Местные реакции: оральные: зуд в полости рта, отек, ощущение дискомфорта в ротовой полости и гортани, нарушение работы слюнных желез (усиленное слюноотделение или сухость во рту); гастроэнтерологические реакции: боль в животе, тошнота, диарея. Обычно эти симптомы быстро проходят, и нет необходимости изменять дозировку и схему лечения. Общие реакции: проявляются редко, ринит, конъюнктивит, астма, крапивница. В крайне редких случаях возможны генерализованная крапивница, ангионевротический отек, отек гортани, тяжелая астма, анафилактический шок, что требует отмены АСИТ. О всех побочных эффектах следует сообщить лечащему врачу. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** Пациенты, проходящие курс АСИТ, всегда должны иметь при себе лекарства для снятия симптомов аллергии, такие как кортикостероиды, симпатомиметические и антигистаминные препараты. Следует немедленно обратиться к врачу при возникновении сильного зуда ладоней, рук, подошв ног, крапивницы, отека губ, гортани, сопровождающегося затрудненным глотанием, дыханием, изменением голоса. В этих случаях врач может порекомендовать прием эпинефрина. При воспалительных процессах в полости рта (микозы, афты, повреждения десен, удаление/выпадение зубов или хирургическое вмешательство) следует прервать терапию до полного излечения воспалений (по крайней мере в течение 7 дней). 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 СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ», СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ»
2. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy. 2009 64 Suppl 91:1-59.
3. M. Marogna. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy & Clinical immunology 2011; 126, 5
4. Moisés A. Calderón, Robert J. Boyle et al. Immunotherapy: The Meta-Analyses. What have we learned? Immunology and allergy clinics of North America V. 31, 2, 2011, 159–1731.



II Научно-практическая конференция

Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на современном этапе

26–27 ноября 2014 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

Ответственные руководители: В.В. Бояринцев, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи и экстремальной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, главный врач ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ, главный специалист по скорой медицинской помощи и медицине катастроф ГМУ УД Президента РФ
В.Ф. Казаков, профессор, директор ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Основные темы конференции: организация скорой помощи на современном этапе, международные системы оказания первой и скорой медицинской помощи, правовые аспекты оказания скорой медицинской помощи, обучение и тренинги в симуляционных центрах, передовые технологии в неотложной медицине, скорая медицинская помощь при остром нарушении мозгового кровообращения, острой коронарной недостаточности, острой хирургической и травматологической патологии, принципы обезболивания и интенсивной терапии, лабораторная экспресс-диагностика неотложных состояний на догоспитальном этапе и стационарном этапе

Приглашаются врачи скорой медицинской помощи, терапевты, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, травматологи, комбустиологи, неврологи, кардиологи, токсикологи, радиологи, педиатры, врачи-лаборанты, специалисты экстремальных профессий. Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ
По окончании выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: МЕДЗНАНИЯ⁺+7 (495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я
Международная
специализированная
выставка



аптека

МОСКВА

2014

8-11
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

- лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены
- гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы, лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов
- фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология

ОРГАНИЗАТОР

МОСКВА, РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA, AUSTRIA

EUROEXPO

Exhibitions and Congress Development GmbH

www.aptekaexpo.ru

21-22 ноября
2014 года



III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния



***Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:***

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

***принять участие в работе III съезда детских
аллергологов, иммунологов России***

г. Москва

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

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

Электронная почта: adair@adair.ru