

АЛЛЕРГОЛОГИЯ/ИММУНОЛОГИЯ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

Механизмы развития лекарственной гиперчувствительности, показания к тестированию, выбор методов обследования *in vitro* и *in vivo*, оценка риска развития нежелательной реакции в процессе обследования

БАРЬЕРНЫЙ ИММУНИТЕТ

Достижения в изучении мукозального иммунитета, взаимодействие микробиоты и мукозоассоциированной лимфоидной ткани, последствия применения антибиотиков для системы мукозальный иммунитет/микробиота

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Современный взгляд на лечение пациентов с аллергическим ринитом, крапивницей, бронхиальной астмой; алгоритм проведения краткосрочной профилактики проявлений наследственного ангионевротического отека



сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей и рекомендации
для практикующих аллергологов-иммунологов.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

PMJ

№ 8 (1), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399**директор**

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 15 000 экз. Заказ № 241785

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникацийЗа содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476**

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

15.08.2018

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ожирение и бронхиальная астма:**клинико-аллергологическая характеристика***Е.Ф. Глушкова, Н.В. Шартанова, Л.В. Лусс* 4**Клиническая и цитокин-модулирующая эффективность
композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток
мезо-диаминопимелиновой кислоты,
при хронической пиодермии***О.И. Лetyева, О.Р. Зиганшин, Д.А. Маркеева, Ю.В. Блохина,
Н.Ю. Алексеева, Н.И. Баранова, О.В. Калюжин* 9**Опыт применения сублингвальной
иммунотерапии у больных с сенсibilизацией
к клещам домашней пыли***Е.М. Костина, Б.А. Молотилов* 14

ОБЗОРЫ

**Микробиота, мукозальный иммунитет
и антибиотики: тонкости взаимодействия***И.Г. Козлов* 19

ЛЕКЦИИ

**Диагностика лекарственной аллергии:
современный взгляд на проблему***Т.Н. Мясникова, Т.С. Романова, Л.Г. Хлудова, Т.В. Латышева* 28**Антигистаминные препараты
в терапии хронической крапивницы***Н.М. Ненашева* 33

ОБМЕН ОПЫТОМ

**Герпесвирусные инфекции человека: клинические
особенности и возможности терапии***Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко* 39

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

**Аллергический ринит.
Проблемы ведения пациентов***Г.Н. Никифорова, Т.Г. Федоскова, В.М. Свиштушкин* 46**Краткосрочная профилактика проявлений
наследственного ангионевротического отека***Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто* 53**Терапия антигистаминными препаратами
при аллергическом рините и крапивнице
у пациентов с атопией***Д.В. Шабанов* 59

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФГДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИ ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается первый номер «РМЖ», посвященный актуальным проблемам аллергологии и клинической иммунологии. Деятельность врача аллерголога-иммунолога отличается исключительным многообразием решаемых вопросов. В клинической практике нам приходится сталкиваться с заболеваниями различной природы, приводящими к формированию и развитию иммуноопосредованных состояний, обусловленных как нарушениями функционирования системы иммунной защиты, так и влиянием антропогенных факторов окружающей среды, в том числе аллергического генеза, расширение спектра которых наблюдается постоянно. Аллергические заболевания с каждым годом привлекают все более пристальное внимание врачей разных специальностей. За последние десятилетия проблема аллергии достигла масштаба глобальной медико-социальной проблемы. Этому способствуют значительная распространенность аллергических болезней (в настоящее время аллергические заболевания по своей распространенности занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических), ускоряющийся рост заболеваемости (за последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболеваемости аллергией во всем мире удваивались). Несмотря на впечатляющие успехи в области биологии и медицины, углубленное изучение природы аллергии и создание новых способов противоаллергического лечения и профилактики, отмечается утяжеление течения аллергических заболеваний, что неизбежно приводит к росту уровня временной нетрудоспособности населения и снижению качества жизни пациентов.

В рамках широкого спектра противоаллергических мер, с позиций доказательной медицины, требующей от врача не только регулярного пересмотра данных научных исследований, но и личного опыта, важнейшее место занимают постоянное обновление и пополнение научных знаний, позволяющие свободно ориентироваться во всем многообразии клинических проявлений аллергии и иммунодефицитных состояний. Этому, мы надеемся, будет способствовать информация, представленная в данном номере и последующих выпусках журнала, посвященных указанной проблеме.

На страницах журнала вы сможете ознакомиться с материалами, представленными специалистами в области аллергологии и иммунологии, готовыми щедро делиться знаниями и опытом с аудиторией читателей. Обзоры, лекции, результаты собственных исследований, представленные специалистами — представителями различных научных школ России, касаются как наиболее частых заболеваний, с которыми врач аллерголог-иммунолог встречается ежедневно (аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница и др.), факторов и сопутствующей патологии, влияющих на их формирование и течение, современных методов диагностики и лечения указанных состояний, так и относительно редко встречающихся заболеваний (наследственный ангионевротический отек и др.), которые отличаются тяжестью клинического течения и настоятельно требуют детального освещения вопросов их профилактики и лечения с целью своевременного предотвращения развития угрожающих жизни состояний.

Большой интерес представляет статья об особенностях ведения пациентов с отягощенным фармакологическим анамнезом. Отсутствие возможности прогнозировать развитие тяжелых осложнений лекарственной гиперчувствительности обуславливает необходимость применения комплекса диагностических методов с учетом индивидуального подхода при обследовании и лечении лиц с указанной патологией.

Одной из задач клинической иммунологии является контроль воспаления, в осуществлении которого ведущее значение имеет многоуровневая система защиты барьерных тканей организма, и контроль течения хронических инфекций. Информация, представленная в журнале, об адаптации противовоспалительной терапии, особенностях ведения пациентов, страдающих хроническими рецидивирующими заболеваниями (герпесвирусной инфекцией, пиодермией), с применением современных методов иммунокоррекции призвана способствовать оптимизации контроля воспаления и достижению стойкого терапевтического эффекта.

От имени редакции «РМЖ» выражаю искреннюю признательность и благодарность всем авторам представленных материалов.

Надеюсь, что этот номер будет полезен в повседневной деятельности не только аллергологам-иммунологам, но и врачам широкой практики независимо от специальности.



Ожирение и бронхиальная астма: клинико-аллергологическая характеристика

Е.Ф. Глушкова, д.м.н. Н.В. Шартанова, профессор Л.В. Лусс

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Ожирение, рассматриваемое в качестве одного из факторов риска развития бронхиальной астмы (БА) и причины ее недостаточного контроля, может, вероятно, влиять на воспаление дыхательных путей. Однако характер этих взаимосвязей требует уточнения.

Цель исследования: дать клинико-функциональную, аллергологическую и эндокринологическую характеристику, выделить особенности течения и определить тактику лечения пациентов, страдающих БА в сочетании с ожирением.

Материал и методы: исследование проведено на базе клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Проведен статистический анализ 367 пациентов с разным индексом массы тела (ИМТ), находившихся на стационарном лечении в связи с обострением БА разной степени тяжести. У 40 пациентов с БА, соответствующих всем критериям включения и не имеющих критериев исключения, исследование проводилось в амбулаторных условиях.

Результаты исследования: при анализе данных обследования установлено, что распространенность ожирения среди 367 пациентов, страдающих БА и находившихся на стационарном лечении в 2013–2015 гг., составляла 44,9%, что сопоставимо с распространенностью ожирения в общей популяции. Так, доля лиц с ожирением среди населения РФ в возрасте 18–30 лет составила 30%, в 31–40 лет — 37,93%, в 41–50 лет — 45,78%, в 51–60 лет — 55,88%. Степень тяжести БА у больных с нормальной, избыточной массой тела и ожирением не имела статистически значимых различий. Структура фенотипов БА также была сопоставима среди пациентов, имеющих различный ИМТ.

В настоящем исследовании установлено, что степень тяжести течения БА, протекающей с ожирением, усиливается с возрастом, т. е. чем выше возраст, тем чаще отмечается более тяжелое клиническое течение БА.

Заключение: при анализе данных исследования у стационарных и амбулаторных пациентов, страдающих БА и ожирением, установлено, что ожирение не влияет на тяжесть клинического течения БА. Показано, что ожирение не оказывает влияния на контроль за симптомами течения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболический синдром, ожирение, индекс массы тела, VRI-диагностика.

Для цитирования: Глушкова Е.Ф., Шартанова Н.В., Лусс Л.В. Ожирение и бронхиальная астма: клинико-аллергологическая характеристика // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 4–8.

ABSTRACT

Obesity and bronchial asthma. Clinical and allergological characteristics

E.F. Glushkova, N.V. Shartanova, L.V. Luss

“National Research Center — Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Obesity, which is considered one of the risk factors for the development of bronchial asthma (BA), and the reasons for its insufficient control, can probably influence the inflammation of the respiratory tract. However, the nature of these relationships needs to be clarified.

Aim: to give a clinico-functional allergological and endocrinological characteristic, to highlight the features of the course and to determine the tactics of treating patients suffering from bronchial asthma in combination with obesity.

Patients and Methods: the study was conducted on the basis of the National Research Center — Institute of Immunology of Federal Medical-Biological Agency of Russia, both in the outpatient and inpatient conditions. A statistical analysis of 367 patients with different body mass index (BMI), who received an inpatient treatment for the exacerbation of asthma of varying severity, was performed. Forty patients with asthma, who met all entry criteria and did not have exclusion criteria, were examined on an outpatient basis.

Results: the analysis of the data showed, that the prevalence of obesity among the 367 patients, suffering from asthma and treated on inpatient basis in 2013–2015, was 44.9%, which is comparable to the prevalence of obesity in the general population. Thus, at the age of 18–30 the prevalence of obesity was 30%, 31–40 years — 37.93%, 41–50 years — 45.78%, 51–60 years — 55.88%. The severity of asthma in patients with normal, excessive body mass and obesity did not have statistically significant differences in patients of these groups. The structure of phenotypes of bronchial asthma was also comparable among patients with different BMI.

The present study found that the severity of BA in patients with obesity increases with the age, that is, the older the patient, the more severe clinical course of asthma.

Conclusion: when analyzing the data of the study in inpatient and outpatient patients suffering from asthma and obesity, it was established that obesity does not affect the severity of the clinical course of asthma. It is shown that obesity does not affect the control of symptoms of asthma.

Key words: bronchial asthma, metabolic syndrome, obesity, body mass index, VRI diagnostics.

For citation: Glushkova E.F., Shartanova N.V., Luss L.V. Obesity and bronchial asthma. Clinical and allergological characteristics //RMJ. 2018. № 8(1). P. 4–8.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) признана одним из наиболее распространенных, тяжелых и социально значимых заболеваний человека ввиду высокой распространенности. БА является гетерогенным заболеванием с точки зрения фенотипов. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 300 млн человек страдают данной патологией [1]. Известно, что БА сокращает среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 года, женщин — на 13,5 года, служит причиной инвалидности в 1,5% от общего числа инвалидов по всем причинам и 1,4% всех госпитализаций. Ущерб, наносимый БА, в России ежегодно измеряется потерей 3 млн рабочих дней, 10 млн дней, пропущенных в школе, 1,8 млн случаев оказания скорой и неотложной помощи. Финансовое бремя, связанное с диагностикой и лечением БА, оказывает существенное влияние на экономику стран [2]. БА является проблемой общественного здравоохранения не только для стран с высоким уровнем дохода — ею болеют во всех странах, независимо от уровня их развития. По приблизительным оценкам, ее распространенность в разных странах на сегодняшний день составляет от 3% до 15% населения. Причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных с этим диагнозом возросло более чем втрое [3]. Большинство случаев смерти, связанных с БА, зарегистрировано в странах с низким и средним уровнем дохода. Имеется также недостаточный уровень диагностики и лечения БА, что создает, в свою очередь, значительное бремя для отдельных лиц и семей и часто ограничивает деятельность людей на протяжении всей их жизни [4].

Не менее важную медико-социальную проблему в мире представляют собой ожирение и избыточная масса тела (ИМТ), которые сегодня ВОЗ рассматривает как эпидемию, охватившую миллионы людей. В 1998 г. в мире зарегистрировано 7% взрослого населения земного шара (250 млн больных, страдающих ожирением). По данным ВОЗ, с 1980 г. число лиц во всем мире, страдающих ожирением, увеличилось более чем в два раза, в 2013 г. 42 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную ИМТ или ожирение, а в 2014 г. — 1,9 млрд взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточную ИМТ [5].

Еще в 1980-х гг. на основе результатов эпидемиологических исследований установлено, что ожирение приводит к появлению респираторных симптомов [6]. Рассматриваются несколько возможных механизмов взаимосвязи ожирения и БА: торакодиафрагмальный механизм [7], уменьшение калибра дыхательных путей [8], а также изменение сократительной способности дыхательных мышц в связи с удлинением вдоха и выдоха, что приводит к гиперреактивности бронхов [9].

Избыточная ИМТ и ожирение определяются как аномальные и излишние жировые отложения, которые могут

нанести ущерб здоровью. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывается как отношение величины ИМТ в килограммах к росту в метрах в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$) и часто используется для классификации ожирения и избыточной ИМТ. По определению ВОЗ, ИМТ при $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ считается избыточной, при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ — ожирением. ИМТ является наиболее удобной мерой оценки уровня ожирения и избыточной ИМТ у населения, поскольку он одинаков для обоих полов и для всех возрастных категорий взрослых. Однако ИМТ следует считать приблизительным показателем, т. к. он может не соответствовать одинаковой степени упитанности у различных индивидуумов [10].

Цели исследования

Выявить распространенность ожирения среди пациентов, страдающих БА; представить клинические и функциональные данные больных БА, протекающей в сочетании с ожирением; выявить влияние ожирения на уровень контроля БА, факторы риска усиления тяжести клинического течения БА, протекающей в сочетании с ожирением; изучить возможность использования вибрационного исследования бронхолегочного аппарата (Vibration Response Imaging — VRI) для оценки состояния воздушной проводимости легких у пациентов, страдающих БА в сочетании с ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Нами проведены ретроспективный анализ медицинской документации (амбулаторные карты и истории болезни стационарных больных), обследование с помощью клинико-лабораторных, функциональных (функция внешнего дыхания (ФВД), тест на обратимость бронхиальной обструкции и др.), инструментальных, аллергологических методов (анализ аллергологического, пищевого, фармакологического анамнеза, кожные тесты с атопическими аллергенами, аллерген-специфические IgE — по показаниям), консультация эндокринолога и других специалистов по показаниям, VRI-диагностика, статистическая обработка данных.

В связи с тем, что у пациентов с ожирением избыточная жировая ткань является фактором, искажающим показатели ФВД, мы использовали метод VRI, который позволяет получить достоверные данные о функциональном состоянии респираторного тракта. Это обусловлено тем, что наличие избыточной жировой ткани не влияет на показатели вибрационного исследования бронхолегочного аппарата VRI.

VRI — это неинвазивная, нерадиационная технология, использующая контроль вибрационных сигналов дыхания, создаваемых легкими в течение цикла вдох/выдох. После сбора данных активируются запатентованные алгоритмы программного обеспечения VRIxp для преобразования

полученной энергии в динамические изображения легких, которые отображаются на мониторе Workstation VRIxр, вместе с количественными данными о воздушной проводимости легочной ткани для создания визуального восприятия звуков дыхания во время вдоха и выдоха. Процедуры записи VRIxр контролируются пользователем с консоли рабочей станции простыми в использовании инструментами и меню (рис. 1, 2).

Работа проводилась в несколько этапов. Обследование выполнялось в амбулаторных условиях.

1-й этап: проводился статистический анализ клинико-лабораторных, функциональных и аллергологических показателей 367 больных БА разной степени тяжести и с разным ИМТ, проходивших лечение в клинике. У всех проводилась оценка зависимости степени тяжести БА от ИМТ методом ранговой корреляции Спирмена. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями GINA.

2-й этап: отбор пациентов в исследование. В исследование были включены пациенты с БА средней степени тяжести в возрасте 18–60 лет, с длительностью течения БА не менее 5 лет, использующие ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в средневысоких дозах в качестве базисной терапии БА. У 40 пациентов, удовлетворяющих этим условиям, обследование проводилось в амбулаторных условиях. Пациенты были разделены на 2 группы: основная включала 20 пациентов, имеющих ИМТ более 30 кг/м²; контрольная группа состояла из 20 пациентов, имеющих нормальный ИМТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди всех обследованных пациентов с БА установлено, что распространенность ожирения у стационарных больных БА составила 44,9%, что соответствует распространенности ожирения в популяции.

Степень тяжести БА у больных с нормальной, избыточной МТ и ожирением была сопоставима (рис. 3).

Структура фенотипов БА также была сопоставимой у пациентов, имеющих различный ИМТ, и подробно представлена на рисунке 4.

Спектр аллергенов у больных БА в группах с нормальной, избыточной МТ и ожирением был сопоставим (табл. 1).

При использовании метода VRI для определения медианы и стандартного отклонения показателей воздушной

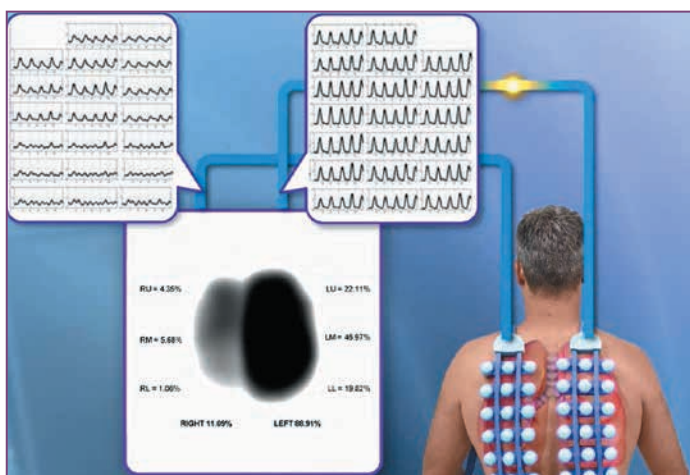


Рис. 1. Вибрационное исследование бронхолегочного аппарата Vibration Response Imaging (VRI)

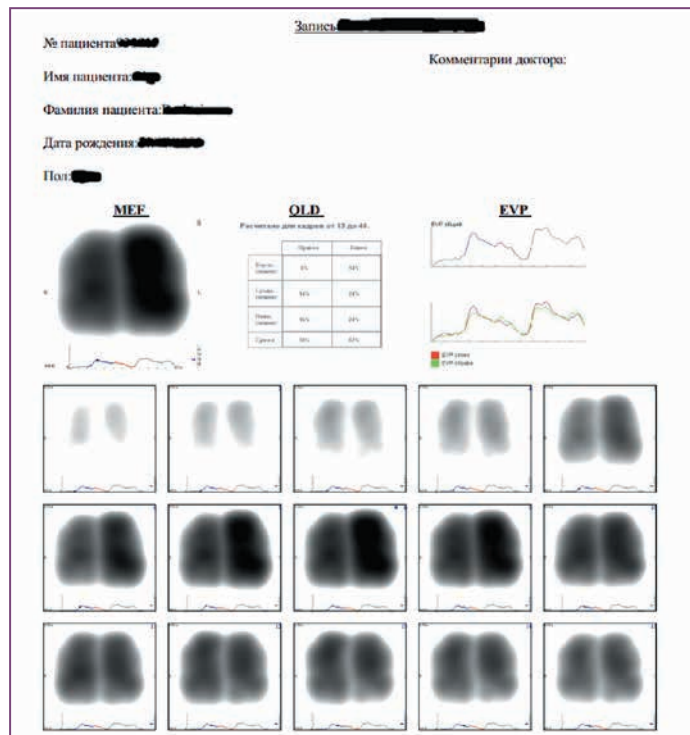


Рис. 2. Вибрационное исследование бронхолегочного аппарата Vibration Response Imaging (VRI): протокол исследования

Примечание: MEF – кадр максимальной энергии, QLD – количественные данные легких, EVP – пленка акустической вибрации

проводимости легких различий этих показателей между группами пациентов в зависимости от ИМТ не выявлено (табл. 2).

Таким образом, VRI-диагностика может быть рекомендована для оценки состояния воздушной проводимости легких у лиц с ожирением, т. к. механического воздействия жировой ткани на показатели исследования не происходит.

При анализе данных обследования установлено, что распространенность ожирения среди 367 пациентов, страдающих БА и находившихся на стационарном лечении в 2013–2015 гг., составила: в возрасте 18–30 лет – 30%, в 31–40 лет – 37,93%, в 41–50 лет – 45,78%, в 51–60 лет – 55,88%.

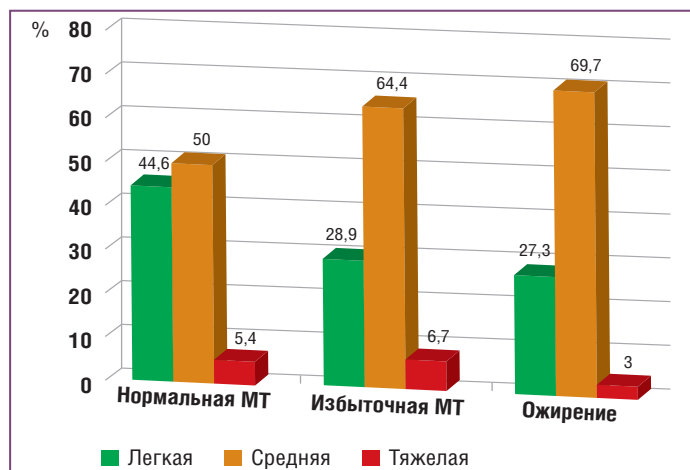


Рис. 3. Степень тяжести бронхиальной астмы у больных с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

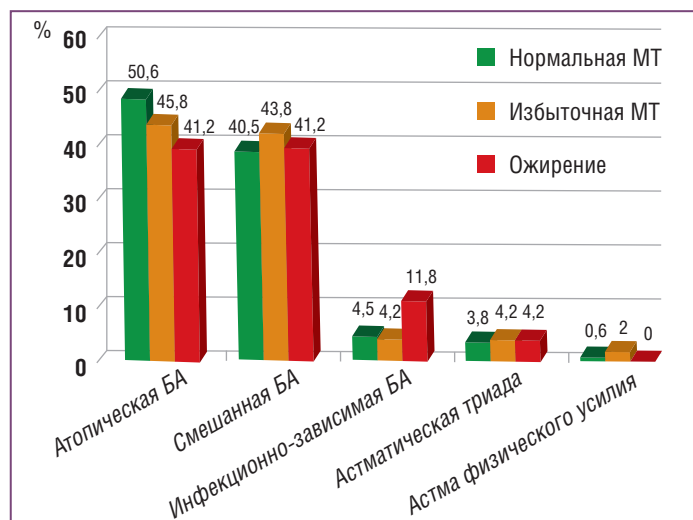


Рис. 4. Структура фенотипов бронхиальной астмы

В настоящем исследовании установлено, что степень тяжести течения БА, протекающей у пациентов с ожирением, усиливается с возрастом, т. е. чем выше возраст, тем чаще отмечается более тяжелое клиническое течение БА (рис. 5).

По результатам определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена не установлено зависимости степени тяжести течения БА от ИМТ (рис. 6).

Таблица 1. Спектр аллергенов у больных бронхиальной астмой с нормальной, избыточной массой тела и ожирением (%)

Вид аллергена	Нормальная МТ	Избыточная МТ	Ожирение
Бытовые аллергены	28,8	28	35,3
Эпидермальные аллергены	14,6	9,7	11,7
Пыльца деревьев	22,7	21,5	23,5
Пыльца злаковых трав	15,7	18,2	9,8
Пыльца сорных трав	15,7	18,2	13,7
Грибковые аллергены	0	2,2	2
Пищевые аллергены	0,6	1,1	0
Лекарственные аллергены	1,9	1,1	4

Таблица 2. Процентное отношение легочной проводимости в разных отделах легких у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и с нормальной массой тела

Сегменты легких	БА в сочетании с ожирением	БА с нормальной ИМТ
Верхний сегмент правого легкого	10,5±3,2	11±3,9
Верхний сегмент левого легкого	11±10,0	12,5±3,1
Средний сегмент правого легкого	16±3,8	15±5,5
Средний сегмент левого легкого	17,5,5±6,2	18±3,8
Нижний сегмент правого легкого	20±6,6	18±3,0
Нижний сегмент левого легкого	24±6,8	24±7,0
Сумма (правое легкое)	46±13,0	45±10,1
Сумма (левое легкое)	54±13,0	55±10,1

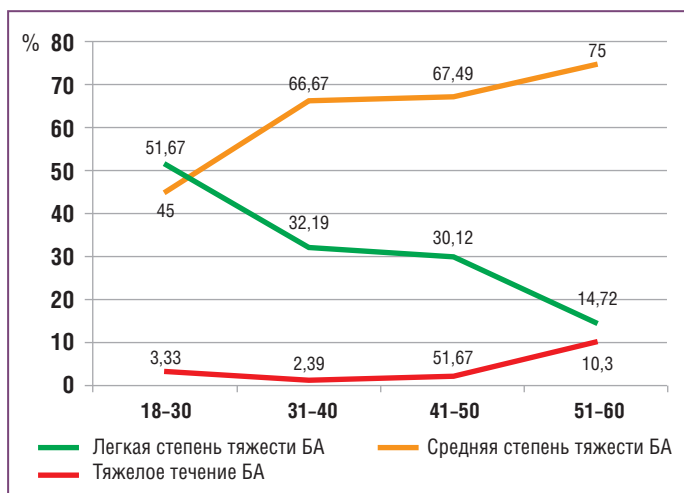


Рис. 5. Изменение частоты встречаемости бронхиальной астмы разной степени тяжести в разных возрастных группах

Для простоты визуализации было выделено 4 группы пациентов в зависимости от возраста: 18–30, 31–40, 41–50 и 51–60 лет. В этом исследовании не установлена корреляция тяжести течения БА с ожирением ($p < 0,05$) (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, распространенность ожирения среди пациентов с БА, находившихся на стационарном лечении (44,9%), оказалась сопоставимой с распространенностью ожирения в общей популяции. По данным ВОЗ, это более 39%.

При применении углубленных клинико-лабораторных, аллергологических, функциональных методов исследования у 367 стационарных больных БА установлено, что на тяжесть течения БА влияет не столько наличие ожирения, сколько возраст — чем старше пациенты, тем тяжесть течения БА выше.

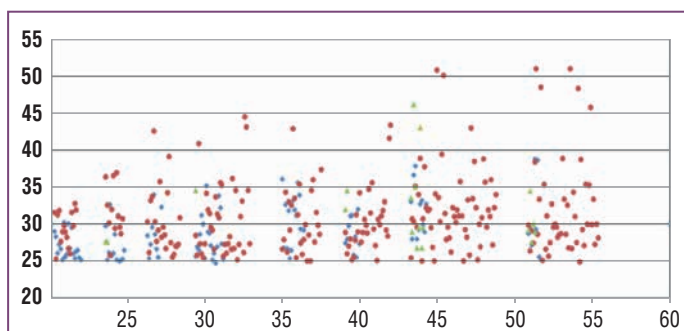


Рис. 6. Зависимость тяжести течения бронхиальной астмы от ИМТ

Таблица 3. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между тяжестью бронхиальной астмы и ожирением в разных возрастных группах

Возраст, лет	Количество пациентов	Коэффициент корреляции	Вывод
18–30	18	0,386355	Слабая корреляция
31–40	33	0,242908	Слабая корреляция
41–50	38	0,123192	Слабая корреляция
51–60	76	0,040692	Слабая корреляция

Наряду с использованием стандартных функциональных методов оценки показателей внешнего дыхания нами использован новый метод для оценки воздушной проводимости легочной ткани — вибрационное исследование бронхолегочного аппарата (Vibration Response Imaging — VRI). Данная методика позволила визуализировать механическую составляющую влияния жировой ткани на процесс дыхания. Излишек жировой ткани не мешал оценить степень воздушной проводимости у пациентов, имеющих ожирение, по сравнению с группой контроля. Таким образом, данный метод можно рекомендовать для оценки воздушной проводимости вне зависимости от ИМТ.

На основании полученных результатов можно прийти к заключению о том, что научно обоснованным является включение в алгоритм диагностики и лечения БА, протекающей в сочетании с ожирением, наряду с выполнением российских и международных программ, в т. ч. «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы», методов, направленных на своевременное выявление, назначение и подбор терапии сопутствующих соматических заболеваний в соответствии с рекомендуемыми стандартами.

Литература

1. Global Initiative for Asthma, 2015. (Электронный ресурс). URL: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения: 14.06.2018).

2. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга // *Терапевтический архив*. 2003. № 1. С. 523–526 [Fedoseyev G.B., Yemel'yanov A.V., Sergeeva G.R. i dr. Rasprostranennost' bronkhial'noy astmy i allergicheskogo rinita sredi vzroslogo naseleniya Sankt-Peterburga // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003. № 1. S. 523–526 (in Russian)].
3. Mannino D.M. Surveillance for asthma — United States, 1988–1999 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2002. Vol. 51. P. 1–13.
4. ВОЗ. Информационный бюллетень № 307. 2011 г. [Ofitsial'nyy sayt VOZ. Informatsionnyy byulleten' N 307. 2011 g. (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru/> (дата обращения: 14.06.2018).
5. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // *Пульмонология*. 2012. № 2. С. 102–107 [Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Trofimov V.I. Fenotip bronhial'noy astmi s ojireniem // *Pulmonologiya*. 2012. № 2. S.102–107 (in Russian)].
6. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. 2016. 68 p. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/en>. (дата обращения: 14.06.2018).
7. Арутюнов Г.П. Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики // *Клиническая фармакология и терапия*. 1999. № 1. С. 34–38 [Arutyunov G.P. Lechenie ateroskleroza: aktual'nie voprosi strategii i taktiki. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1999. № 1. S. 34–38 (in Russian)].
8. King G.G., Brown N.J., Diba C. The effects of body weight on airway caliber // *Eur Resp J*. 2005. Vol. 25. P. 896–901.
9. Shore S.A. Obesity and asthma: Possible mechanisms // *Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 1087–1092.
10. Шартанова Н.В., Глушкова Е.Ф. Влияние ожирения на течение бронхиальной астмы. Вопросы больше, чем ответов // *Российский аллергологический журнал*. 2015. № 6. С. 5–12 [Shartanova N.V., Glushkova E.F. Vliyaniye ozhireniya na techeniye bronkhial'noy astmy. Voprosov bol'she, chem otvetov // *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2015. № 6. S. 5–12 (in Russian)].

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» приглашает Вас принять участие в работе

XXVIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва с 16 по 19 октября 2018 г.

Место проведения:

г. Москва, площадь Европы, 2
гостиница «Рэдиссон Славянская»

Организаторы конгресса: Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации

(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2018 год)

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

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить через сайт www.spulmo.ru

Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2018 г. по e-mail: rrpulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос – 7500 рублей.

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов,

медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ И БРОНИРОВАНИЯ НОМЕРОВ

e-mail: registration@spulmo.ru
services@spulmo.ru

тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753



Клиническая и цитокин-модулирующая эффективность композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, при хронической пиодермии

Д.м.н. О.И. Летяева^{1,2}, профессор О.Р. Зиганшин¹, Д.А. Маркеева², Ю.В. Блохина³,
к.м.н. Н.Ю. Алексеева⁴, д.б.н. Н.И. Баранова⁴, профессор О.В. Калюжин⁵

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

² Многопрофильная профессорская клиника «СитиМед» центра ООО «Экология здоровья», Челябинск

³ ГБУЗ «ЧОККВД», Челябинск

⁴ ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза

⁵ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Недостаточность противоинфекционной защиты является одной из причин возникновения и рецидивирующего течения пиодермии. Поэтому в комплексном лечении хронических форм этого заболевания целесообразно использовать иммуномодуляторы. Особого внимания заслуживают низкомолекулярные фрагменты пептидогликана клеточной стенки бактерий — мурамилпептиды.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность стандартизированной композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты (Полимурамил), и влияние этого иммуномодулятора на отсроченную динамику концентрации провоспалительных и регуляторных цитокинов у больных с хронической рецидивирующей пиодермией.

Материал и методы: в исследование включены 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с обострением хронической рецидивирующей пиодермии (остиофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез). Больные рандомизированы в две группы: в 1-й (n=17) пациенты получали стандартное лечение по поводу обострения заболевания (группа сравнения), во 2-й (n=18), помимо того, Полимурамил внутримышечно по 200 мг ежедневно с 1-го по 5-й день исследования (основная группа). Клинические симптомы пиодермии оценивали ежедневно с 0-го по 7-й день, затем на 14-й день, через 1 и 6 мес. исследования. Уровень цитокинов (фактор некроза опухоли, интерферон- γ , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на 0-й и 14-й день, затем через 6 мес. наблюдения.

Результаты исследования: включение Полимурамила в комплексное лечение обострения хронической рецидивирующей пиодермии у мужчин ускорило регрессию основных клинических проявлений заболевания и способствовало индукции стойкой ремиссии. Клиническая эффективность Полимурамила коррелировала со снижением уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови на 14-й день и через 6 мес. наблюдения. Нежелательных явлений, связанных с лечением, и случаев непереносимости иммуномодулятора не зарегистрировано.

Заключение: подтверждены эффективность и безопасность Полимурамила в лечении обострений хронической рецидивирующей пиодермии, выявлена его способность индуцировать стойкую ремиссию этого заболевания.

Ключевые слова: хроническая пиодермия, инфекция кожи, мурамилпептиды, мезо-диаминопимелиновая кислота, Полимурамил, иммуномодулятор, регрессия симптомов, индукция ремиссии, цитокины.

Для цитирования: Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Маркеева Д.А. и др. Клиническая и цитокин-модулирующая эффективность композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, при хронической пиодермии // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 9–13.

ABSTRACT

Clinical and cytokine-modulating efficacy of a composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of chronic pyoderma

O.I. Letyaeva^{1,2}, O.R. Ziganshin¹, D.A. Markeeva², Yu.V. Blokhina³, N.Yu. Alekseeva⁴, N.I. Baranova⁴, O.V. Kalyuzhin⁵

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk

² Multidisciplinary Professorial Clinic CityMed of the Center of "Ecology of Health", Chelyabinsk

³ Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary

⁴ Penza Physicians' Continuing Education Institute — Branch of "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education"

⁵ Sechenov University, Moscow

Insufficiency of anti-infectious defense is one of the main causes of onset and recurrences of skin infections. In this regard, immunomodulators can be a useful option for complex treatment of chronic forms of these diseases. Special attention should be paid to low molecular weight fragments of peptidoglycan of bacterial cell wall, muramylpeptides.

Aim: to evaluate the clinical efficacy of a standardized composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue (Polymuramyl) and the effect of this immunomodulator on the delayed dynamics of the concentration of proinflammatory and regulatory cytokines in patients with chronic recurrent pyoderma.

Patients and Methods: 35 men aged 23-55 years with recurrence of chronic pyoderma (ostiofolliculitis, folliculitis, sycosis, furunculosis) were included in the study. Patients were randomized into two groups: the patients in the group of comparison ($n=17$) received standard treatment for recurrence of the disease; the patients in the main group ($n=18$), in addition to the standard treatment, received intramuscular injections of Polymuramyl at a dose of 200 mg daily from day 1 to 5 of the study. Clinical symptoms of pyoderma were assessed on days 0-7, 14, and then after 1 and 6 months of the study. The level of cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10) in blood plasma was determined by enzyme-linked immunosorbent assay on days 0 and 14, and then after 6 months of follow-up.

Results: the inclusion of Polymuramyl in the complex treatment of recurrence of chronic pyoderma in men accelerated the regression of the main clinical manifestations of the disease and provided the induction of persistent remission. Clinical efficacy of Polymuramyl correlated with a decrease in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood plasma on the day 14 and at 6 months of follow-up. The adverse effects associated with the treatment and cases of intolerance to the immunomodulator have not been recorded.

Conclusion: the effectiveness and safety of Polymuramyl in the treatment of recurrence of chronic pyoderma have been confirmed. The ability of this immunomodulator to induce persistent remission of this disease has been revealed.

Key words: chronic pyoderma, skin infection, muramylpeptides, meso-diaminopimelic acid, Polymuramyl, immunomodulator, symptom regression, remission induction, cytokines.

For citation: Letyaeva O.I., Ziganshin O.R., Markeeva D.A. et al. Clinical and cytokine-modulating efficacy of a composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of chronic pyoderma // RMJ. 2018. № 8(1). P. 9–13.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность противомикробной защиты является одной из причин возникновения и рецидивирующего течения пиодермии [1]. В этой связи выкристаллизовывается целесообразность включения иммунокоррекции в комплексное лечение хронических форм этого заболевания [2].

Среди различных иммуностимулирующих средств, эффективность которых изучалась у больных пиодермией, особого внимания заслуживают низкомолекулярные фрагменты пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий — мурамилпептиды. Эти соединения, действуя через цитозольные NOD-подобные рецепторы, не только прямо и опосредованно стимулируют соответственно врожденные и адаптивные составляющие противомикробного ответа, но и способны снижать избыточные воспалительные реакции [3].

В 2013 г. в России зарегистрирован и разрешен к клиническому применению, в т. ч. при различных формах пиодермии и вторичных иммунодефицитных состояниях, проявляющихся в виде инфекционно-воспалительных хронических и рецидивирующих процессов кожи, природный иммуномодулятор **Полимурамил** — стандартизованная и полностью охарактеризованная композиция трех мурамилпептидных фрагментов пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Компоненты препарата содержат остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, из-за наличия которой Полимурамил является не только агонистом внутриклеточных рецепторов NOD2, но и лигандом цитозольных рецепторов NOD1 [4].

Несмотря на то, что действенность Полимурамила в лечении пиодермии в целом доказана и отражена в инструкции по медицинскому применению, степень клинической эффективности, в частности способность индуцировать стойкую ремиссию заболевания, и характер иммуномодулирующего действия этого препарата у больных с хронической рецидивирующей пиодермией требуют уточнения.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность Полимурамила и его влияние на отсроченную динамику концентрации провоспалительных и регуляторных цитокинов у больных с хронической рецидивирующей пиодермией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось как открытое рандомизированное испытание. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании до начала лечения и выполнения каких-либо процедур.

Клинической базой исследования была многопрофильная профессорская клиника «СитиМед» центра ООО «Экология здоровья» (г. Челябинск). Иммунологические исследования выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск).

Полимурамил предоставлен для исследования разработчиком/производителем — ООО «Корус Фарм» — в виде ампул по 0,5 мл, содержащих 200 мкг стандартизованной композиции трех мурамилпептидов, полученных из пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Критерии включения: больные с обострением хронической рецидивирующей пиодермии; информированное согласие пациента; мужской пол; возраст от 23 до 55 лет.

Критерии исключения: участие в любом другом исследовании; прием иммуностимулирующих препаратов (иммуностимуляторов, иммуномодуляторов, иммунодепрессантов, цитостатиков) менее чем за 3 мес. до начала исследования; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; верифицированные сифилис, ВИЧ/СПИД-инфекция, гепатиты С и В или положительные результаты лабораторных исследований на наличие возбудителей этих инфекций или специфических антител к ним; пациенты с заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могли повлиять на проведение исследования (органические поражения центральной нервной системы, декомпенсированная патология сердечно-

сосудистой системы, больные с любыми проявлениями почечной или острой печеночной недостаточности, онкологические заболевания); аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, ревматоидный артрит, системная красная волчанка).

Критерии исключения: невозможность или нежелание продолжать участие в исследовании; возникновение серьезных нежелательных явлений, которые могли быть расценены как связанные с приемом Полимурамила; несоблюдение пациентом режима лечения и обследования; индивидуальная непереносимость Полимурамила.

В исследование включены 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с обострением хронической рецидивирующей пиодермии (остеофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез).

За 1 день до начала лечения (0-й день) проведено обследование всех включенных в исследование больных: собран полный медицинский анамнез, осуществлены физикальный осмотр с фотофиксацией и дерматоскопией, клинический анализ крови, определение цитокинов в плазме крови, посев из фурункула (при возможности взятия материала).

Распределение пациентов по группам проводилось случайным образом:

1-я группа — основная (18 человек), в которой больные получали внутримышечно Полимурамил по 200 мг ежедневно в течение 5 сут (1–5-й дни исследования) в сочетании со стандартной терапией, включающей топические антисептические (фукорцин наружно на область высыпаний 3–4 р./сут в течение 7–14 дней) и антибактериальные средства (фузидовая кислота (крем или мазь 2%) наружно на область высыпаний 3–4 р./сут в течение 7–14 дней), а при необходимости (при поражении лица и/или распространенном процессе) — системно действующие антибактериальные средства (доксциклина моногидрат 100 мг перорально 2 р./сут в течение 10 дней);

2-я группа — сравнения (17 человек), в которой пациенты получали только стандартную терапию, как описано выше.

Клинические симптомы пиодермии оценивали ежедневно с 0-го по 7-й день, затем на 14-й день, через 1 и 6 мес. исследования.

Критерии клинической эффективности: во время каждого визита в течение всего исследования подсчитывали общее число пустул/фурункулов у больных. Через 6 мес. исследования сравнивалось количество больных в группах с наличием/отсутствием морфологических элементов пиодермии.

При оценке клинического эффекта на 14-й день, через 1 и 6 мес. исследования использовались следующие градации: значительное улучшение, улучшение, без эффекта.

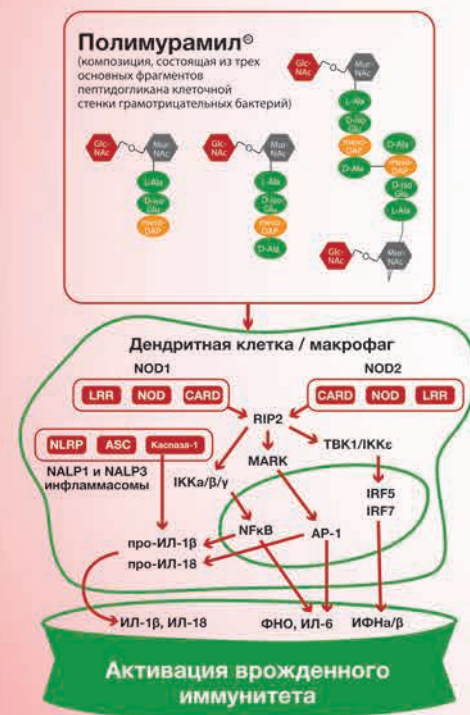
Значительным улучшением считали: на 14-й день — полное разрешение патологического процесса (отсутствие пустул, отека, гиперемии), отсутствие новых элементов в течение 14 дней, легкая поствоспалительная гиперпигментация; через 1 мес. — сохранение полной клинической ремиссии заболевания, отсутствие новых элементов, отсутствие поствоспалительной гиперпигментации; через 6 мес. — сохранение полной клинической ремиссии заболевания, отсутствие новых элементов, отсутствие поствоспалительной гиперпигментации.

Улучшением считали: на 14-й день — разрешение патологического процесса, единичные (не более 2 элементов в одной анатомической зоне) высыпания, выраженная поствоспалительная гиперпигментация, отсутствие появления новых элементов; через 1 мес. — сохранение клинической ремиссии заболевания, появление единичных (не более 2 в одной анатомической зоне) новых элементов, невыраженная поствоспалительная гиперпигментация; через 6 мес. — сохранение клинической ремиссии заболевания, появление новых единичных (не более 2 в одной анатомической зоне) элементов, сохранение невыраженной гиперпигментации.

Отсутствием эффекта считали: на 14-й день — сохраняющиеся признаки воспалительного процесса в уже существовавших элементах (умеренная гиперемия, болезненность, инфильтрация), появление новых пустул (более 2 в одной анатомической зоне), присутствие выраженной поствоспалительной гиперпигментации; через 1 мес. — отсутствие клинической ремиссии, сохранение признаков воспалительного процесса (умеренная гиперемия, болезненность, инфильтрация), появление новых пустул (более 2 в одной анатомической зоне); через 6 мес. — отсутствие клинической ремиссии, сохранение признаков воспалительного процесса (умеренная гиперемия, болезненность, инфильтрация), появление новых пустул (более 2 в одной анатомической зоне), более 2 обострений заболевания за 6 мес.



**ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ
ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ИММУНОМОДУЛЯТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ –
стимулятор внутриклеточных
рецепторов NOD1 и NOD2**



Показания к применению:

Полимурамил® применяется у взрослых, в том числе одновременно с антибактериальными препаратами, в комплексной терапии:

- вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов кожи, мягких тканей;
- острых и хронических пиодермий, остеофолликулита, сикоза, глубокого фолликулита, карбункула, гидраденита, фурункулеза, абсцессов, импетиго;
- для лечения и профилактики хирургических инфекций, в т.ч. послеоперационных гнойно-септических осложнений.

ООО КОРУС ФАРМ

www.coruspharma.ru, www.polimuramil.ru

8 (495) 440-17-57 E-mail: coruspharm@gmail.com

Москва, ул. Ватутина, 18.

Концентрацию цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерферон- γ , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) в плазме крови определяли на 0-й, 14-й дни и через 6 мес. исследования с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск) в соответствии с приложенными инструкциями.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Значимость отличий количественных показателей независимых выборок определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни, зависимых выборок – критерия Уилкоксона. Значимость отличий независимых выборок по качественным признакам оценивали с помощью точного критерия Фишера, зависимых выборок – критерия МакНемара. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, завершили его согласно протоколу.

Анализ результатов первичного обследования больных, проведенного до начала лечения, не выявил межгрупповых отличий по анамнестическим, клиническим и лабораторным признакам и возрасту. Таким образом, рандомизация привела к формированию вполне сопоставимых групп больных. В обеих группах преобладали пациенты с 2–3 рецидивами пиодермии в течение предыдущего года.

Не зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений у включенных в исследование больных и непереносимости Полимурамила.

Выраженность основных симптомов пиодермии снижалась в течение 1-го мес. наблюдения в обеих группах, но к 6–7-му дню проявлялись клинические преимущества лечения, включающего внутримышечные инъекции Полимурамила; эти преимущества становились еще более заметными на 14-й день и через 1 мес. от начала исследования и сохранялись в течение полугода.

Добавление Полимурамила к стандартному лечению обострения пиодермии вызывало выраженную тенденцию к увеличению доли больных, у которых зарегистрировано значительное улучшение, и к снижению числа пациен-

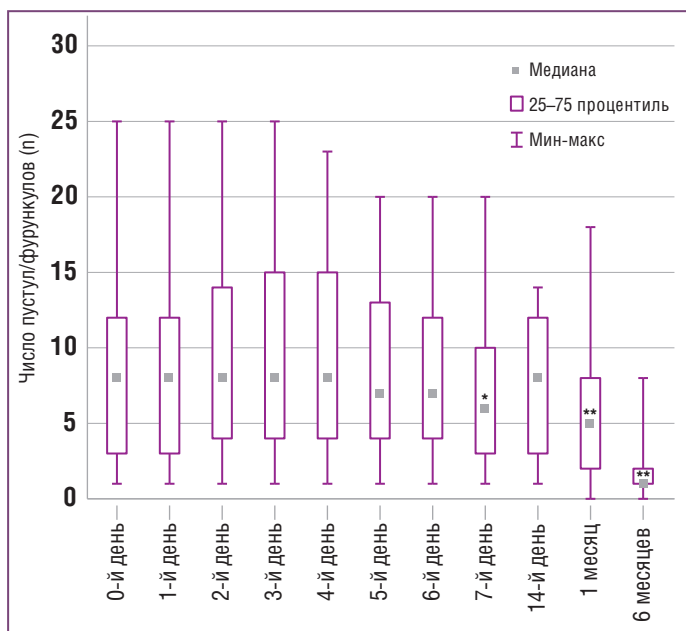


Рис. 1. Число пустул/фурункулов у больных, получавших стандартное лечение.

Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): * – $p = 0,024$, ** – $p < 0,01$

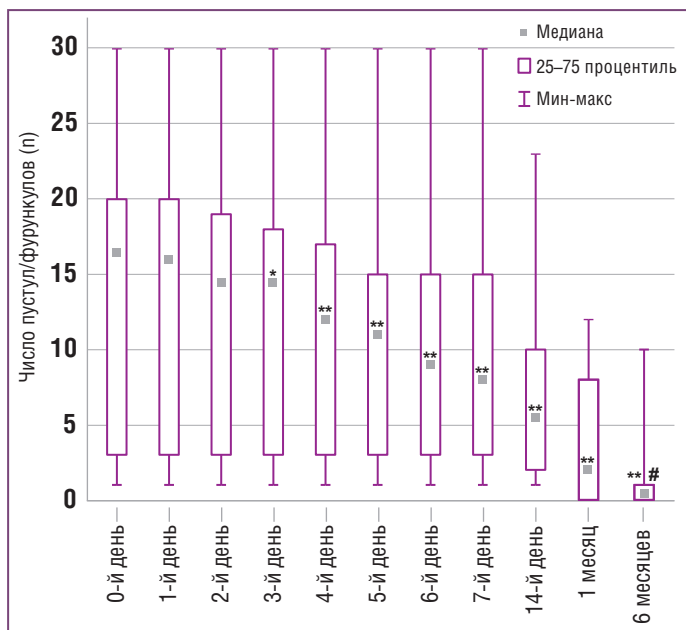


Рис. 2. Число пустул/фурункулов у больных, получавших Полимурамил в дополнение к стандартному лечению.

Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): * – $p = 0,028$, ** – $p < 0,01$; значимость отличий от показателей больных, получавших стандартное лечение (см. рис. 1) (критерий Манна – Уитни): # – $p = 0,048$

тов без эффекта на 14-й день, а также через 1 и 6 мес. исследования (табл. 1).

Полимурамил существенно изменял динамику числа пустул/фурункулов. Если у больных группы сравнения математически подтвержденное снижение количества морфологических элементов пиодермии наблюдалось только с 7-го дня исследования (рис. 1), то у пациентов, получавших в комплексном лечении Полимурамил, статистически значимое падение числа пустул/фурункулов отмечали уже с 3-го дня исследования (рис. 2).

Таблица 1. Общая оценка клинической эффективности лечения пиодермии

Оценка эффекта		Стандартное лечение + Полимурамил (n)	Стандартное лечение (n)
14-й день	значительное улучшение	8	5
	улучшение	9	7
	без эффекта	1	5
Через 1 мес.	значительное улучшение	9	4
	улучшение	7	8
	без эффекта	2	5
Через 6 мес.	значительное улучшение	6	4
	улучшение	10	8
	без эффекта	2	5

Через 6 мес. от начала исследования количество морфологических элементов пиодермии у пациентов основной группы было значительно ниже, чем у больных группы сравнения (рис. 1 и 2).

У половины пациентов, получавших Полимурамил, через полгода пустулы/фурункулы отсутствовали. При этом доля больных с отсутствием основных морфологических элементов пиодермии через 6 мес. от начала исследования в основной группе была заметно выше, чем таковая в группе сравнения (рис. 3). Статистическая значимость этого отличия ($p=0,075$) была близка к уровню, при котором нулевая гипотеза в медико-биологических исследованиях традиционно отклоняется.

Выявлены различия между группами в отсроченной динамике концентрации ряда цитокинов в плазме крови после проведенного лечения (табл. 2). В основной группе уровни провоспалительного цитокина ФНО- α и хемоаттрактанта нейтрофилов ИЛ-8 имели заметный нисходящий тренд на 14-й день исследования, а через полгода были существенно ниже, чем до лечения. У больных, получавших Полимурамил, обнаружено значительное снижение содержания еще одного провоспалительного медиатора ИЛ-1 β через 6 мес., тогда как в группе сравнения к этому сроку отмечена лишь тенденция к падению исходного уровня указанного цитокина.

У пациентов основной группы концентрации интерферона- γ и ИЛ-4 начинали существенно снижаться уже с 14-го дня наблюдения, а через полгода уровень ИЛ-4 был в математически подтвержденной степени ниже, чем в группе сравнения.

Через 6 мес. установлено значительное падение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в основной группе, тогда как у пациентов группы сравнения наблюдалась лишь тенденция к снижению этого показателя.

Вышеуказанные сдвиги концентрации цитокинов в плазме крови, связанные с применением Полимурамила, в целом можно трактовать как результат индукции клинической ремиссии заболевания и снижения числа участков и выраженности инфекционного воспаления в коже. При этом регрессия уровней противовоспалительного цитокина ИЛ-10, стимуляторов клеточного и гуморального ответа интерферона- γ и ИЛ-4, а также хемокина для нейтрофилов ИЛ-8 может отражать вполне закономерное падение вы-



Рис. 3. Число пациентов с наличием или отсутствием пустул/фурункулов через 6 месяцев от начала исследования. Статистическая значимость отличий от показателей больных группы сравнения, получавших стандартное лечение (точный критерий Фишера): * — $p=0,075$

раженности компенсаторных и ответных реакций на фоне снижения выработки эндогенных флогогенных факторов и степени колонизации/поражения кожи патогенными бактериями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение 5-дневного курса внутримышечных инъекций Полимурамила по 200 мкг ежедневно в комплексное лечение обострений хронической рецидивирующей пиодермии у мужчин ускоряет регрессию основных клинических проявлений этого заболевания и способствует индукции стойкой ремиссии. Клиническая эффективность этого иммуномодулятора коррелировала со снижением уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови на 14-й день и через 6 мес. наблюдения. Нежелательных явлений, связанных с лечением, и случаев непереносимости Полимурамила в период исследования не зарегистрировано.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 2. Влияние Полимурамила на уровень цитокинов (пг/мл) в плазме крови больных пиодермией

Цитокин	Референсные значения	Стандартное лечение			Стандартное лечение + Полимурамил		
		0-й день	14-й день	6 месяцев	0-й день	14-й день	6 месяцев
ФНО- α	0–5	2,04 [1,71–2,18; 1,46–2,82]	1,99 [1,33–3,39; 1,08–4,37]	1,42 [1,12–1,63; 0,82–2,66] ¹	2,29 [2,01–2,48; 1,49–3,26]	1,84 [0,89–2,56; 0,73–2,91] ¹	1,12 [0,93–1,54; 0,63–2,12] ²
Интерферон- γ	0–15	7,35 [6,84–8,55; 6,33–15,9]	7,69 [7,35–10,94; 5,3–16,07]	6,33 [5,3–6,84; 4,27–13,85]	8,03 [7,27–8,63; 6,33–16,07]	7,27 [5,21–8,46; 4,1–10,09] ²	5,47 [4,36–6,92; 3,59–10,6] ³
ИЛ-1 β	0–11	1,37 [0,86–1,68; 0,66–21,17]	1,25 [1,13–1,52; 0,51–1,88]	1,21 [1,02–1,41; 0,55–1,84]	1,33 [1,19–1,76; 0,47–2,62]	1,19 [0,76–1,7; 0,35–4,22]	1,0 [0,61–1,33; 0,12–2,03]
ИЛ-4	0–4	0,92 [0,83–0,95; 0,69–1,26]	0,91 [0,79–1,14; 0,58–1,37]	0,92 [0,78–1,08; 0,62–1,37]	0,91 [0,77–1,03; 0,63–1,12]	0,79 [0,66–0,9; 0,52–1,09] ²	0,76 [0,62–0,86; 0,43–0,91] ^{3,4}
ИЛ-8	0–10	5,3 [4,57–12,31; 4,26–525,85]	5,82 [4,57–11,42; 3,19–15,45]	4,47 [3,62–4,68; 3,19–17,53]	8,81 [5,75–12,7; 4,57–50,99]	8,5 [4,84–12,99; 3,94–125,51]	5,15 [4,15–6,49; 3,09–13,96] ³
ИЛ-10	0–31	3,72 [3,18–4,8; 1,62–20,64]	4,09 [3,11–7,17; 1,62–14,28]	3,04 [2,03–4,26; 1,69–9,93]	4,36 [2,97–4,66; 2,5–25,75]	3,58 [2,23–4,43; 1,69–7,17]	2,6 [2,33–3,07; 1,76–4,87] ³

Данные в таблицы представлены в виде медианы [нижний квартиль–верхний квартиль; мин–макс]. Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): ¹ — $0,05 < p < 0,1$; ² — $0,01 < p < 0,05$; ³ — $p < 0,01$. Значимость отличий от показателей больных, получавших стандартное лечение (критерий Манна — Уитни): ⁴ — $p=0,027$.

Опыт применения сублингвальной иммунотерапии у больных с сенсibilизацией к клещам домашней пыли

Профессор Е.М. Костина, профессор Б.А. Молотиллов

ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза

РЕЗЮМЕ

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является современным методом терапии аллергических заболеваний (АЗ). Сублингвальное введение аллергена считается наиболее удобным, безопасным и перспективным. Сенсibilизация к клещам домашней пыли (КДП) *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus* выявляется более чем у 50% больных с аллергическим ринитом (АР) и бронхиальной астмой (БА). Доказана значимость молекулярных белков Der p 1, Der p 2 и Der p 23, Der f 1, Der f 2 в развитии клинических симптомов астмы и ринита при бытовой сенсibilизации. Проведение АСИТ с учетом мажорных аллергенов значительно повышает эффективность лечения.

Цель исследования: оценка эффективности сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом Сталораль «Аллерген клещей» у больных БА с бытовой сенсibilизацией.

Материал и методы: под наблюдением находилось 47 больных с диагнозом «аллергическая форма бронхиальной астмы» (АБА), обусловленная atopией к КДП (*D. farinae* и *D. pteronyssinus*). Проведено клиничко-лабораторное, аллерго-иммунологическое обследование. 30 человек с диагнозом АБА получили АСИТ сублингвальным методом (СЛАСИТ) препаратом Сталораль «Аллерген клещей», группу сравнения составили 17 человек, получившие стандартную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

Результаты и обсуждение: СЛАСИТ является высокоэффективным патогенетическим методом терапии АЗ. В ходе лечения наблюдалось значимое снижение уровня общего IgE, asIgE к Der p 1, Der p 2, интенсивности кожных тестов с аллергенами КДП. Отмечена хорошая переносимость СЛАСИТ. Наблюдались побочные реакции в виде местных реакций всего у 5 (16,5%) пациентов. Эффективность СЛАСИТ составила 83,3% после 1-го года лечения, 86,6% — после 2-го, 93,3% — после 3-го. Отмечаются снижение выраженности клинических симптомов, частоты рецидивов БА и уменьшение объема противовоспалительной терапии.

Заключение: СЛАСИТ является безопасным высокоэффективным методом иммунотерапии АЗ. Клиническая эффективность СЛАСИТ выражается в снижении интенсивности аллергического воспаления, изменении клинических симптомов АБА и АР, снижении частоты рецидивов и уменьшении объема противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, клещи домашней пыли, аллерген-специфическая иммунотерапия, молекулярная диагностика, Аллерген клещей.

Для цитирования: Костина Е.М., Молотиллов Б.А. Опыт применения сублингвальной иммунотерапии у больных с сенсibilизацией к клещам домашней пыли // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 14–18.

ABSTRACT

Experience with sublingual immunotherapy in patients with sensitization to house dust mites

E.M. Kostina, B.A. Molotilov

Penza Physicians' Continuing Education Institute — Branch of "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is a modern method of treatment of allergic diseases (AD). Sublingual allergen administration is considered to be the most convenient, safe and promising. Sensitization to house dust mites (HDM) *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*) and *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) is detected in more than 50% of patients with allergic rhinitis (AR) and bronchial asthma (BA). The importance of the molecular proteins Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der f 1, and Der f 2 in development of clinical symptoms of asthma and rhinitis with household sensitization has been established. The ASIT, which based on major allergens, significantly improves treatment effectiveness. An introduction of new standardized allergens into practice enhances the ASIT capacity and makes it safer and more successful.

Aim: to evaluate effectiveness of sublingual allergen-specific immunotherapy (SLASIT) with a drug «Mixture of mites» in patients with bronchial asthma with the household sensitization.

Patients and Methods: 47 patients with a diagnosis of allergic form of bronchial asthma (ABA) caused by house dust mites (*D. farinae* and *D. pteronyssinus*) atopу were under supervision. Clinical laboratory, allergic-immunological examination has been provided. 30 subjects with the diagnosis of ABA were on sublingual ASIT with the drug «Allergens of mites», a control group was 17 subjects who received standard therapy with inhaled glucocorticosteroids (ICS).

Results: the SLASIT is a highly effective pathogenetic method of AD therapy. During treatment, there was a significant decrease of levels of total IgE, asIgE to the Der p 1 and Der p 2, and a significant diminution of intensity of skin tests with HDM allergens.

A good tolerability of the SLASIT has been registered. There were side reactions in local reactions form in only 5 patients (16.5%). Efficacy of the SLASIT was 83.3% after the first year of treatment, 86.6% after the second year and 93.3% after the third year of therapy. Reduction of clinical symptoms and asthma recurrence frequency, and decrease of anti-inflammatory therapy quantity has been registered clinically.

Conclusion: the SLASIT is a safe, highly effective method of immunotherapy for AD. Clinical efficacy of the SLASIT is expressed in the decrease in intensity of allergic inflammation, changes in clinical symptoms of the ABA and AR, diminution in frequency of recurrences and lessening in volume of anti-inflammatory therapy.

Key words: bronchial asthma, home dust mites, allergen-specific immunotherapy, molecular diagnostics, Allergens of mites.

For citation: Kostina E.M., Molotilov B.A. Experience with sublingual immunotherapy in patients with sensitization to house dust mites //RMJ. 2018. № 8(1). P. 14–18.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается значительный рост аллергических заболеваний (АЗ), в т. ч. и бронхиальной астмы (БА). Несмотря на значительные успехи фармакологии, достичь полного контроля БА у ряда пациентов не удается [1]. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным высокоэффективным методом лечения АЗ, воздействующим на все патогенетически значимые процессы аллергического воспаления. Более чем 100-летний опыт применения данного метода показал его безопасность и значительную эффективность у больных с АЗ [2–4]. АСИТ предотвращает развитие астмы, переход легких форм в более тяжелые формы АЗ и развитие других видов сенсибилизации. В основе метода лежит формирование клинической и иммунологической толерантности к этиотропным аллергенам [5, 6]. Повышение эффективности АСИТ в последние десятилетия идет в направлении разработки качественных методов диагностики сенсибилизации, как и применение молекулярной диагностики, внедрение новых стандартизированных форм аллергенов. Молекулярная диагностика позволяет не только качественно выявить сенсибилизацию к мажорному аллергену, но и оптимально и экономично контролировать состояние пациента и прогнозировать эффективность АСИТ [7, 8]. Проводятся исследования и внедряются в клиническую практику новые виды аллергенов и адъювантов, более безопасных и удобных в применении [9]. Наиболее перспективным способом введения аллергенов является сублингвальный (СлАСИТ). Эффективность СлАСИТ подтверждена в многочисленных международных и российских клинических исследованиях [10, 11]. Удобство, простота применения, высокая эффективность делают этот способ предпочтительным при выборе метода терапии. Проведение АСИТ с учетом мажорных аллергенов повышает эффективность лечения в значительной степени [8].

Сенсибилизация к бытовым аллергенам является одной из распространенных, наблюдается более чем у 50% пациентов с аллергическим ринитом (АР) и БА, хотя в сравнении с другими видами сенсибилизации клинически является менее очевидной [12, 13]. Наиболее значимыми бытовыми аллергенами являются клещи домашней пыли (КДП): *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*) и *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) [14, 15]. Подтверждение сенсибилизации аллергоанамнезом часто бывает недостаточным, т. к. пациенты не замечают прямого воздействия бытовых аэроаллергенов при хороших жилищных условиях [16, 17]. Только у 1/3 пациентов удается собрать яркий аллергоанамнез с наличием в классических проявлениях симптомов при контакте с пылью во время уборки квартиры, при пребывании в старых деревянных домах. Наиболее часто атопия к КДП проявляется персистирующим течением заболевания без значимых сезонных

обострений. Пациенты могут отмечать частые простудные заболевания — более 5–6 в год, без повышения температуры и признаков инфекционного процесса. Зачастую таким пациентам многократно проводится антибиотикотерапия, увеличиваются дозы стероидов. При тщательном опросе удается установить, что на первое место выходят признаки сенсибилизации к бытовым аллергенам, клинически проявляющиеся БА и АР.

Проведение специфической аллергодиагностики позволяет идентифицировать вид атопии. В настоящее время известно несколько мажорных белков КДП: Der p 1, Der p 2 и Der p 23, Der f 1, Der f 2. Тропомиозин (Der p 10) проявляется перекрестными реакциями с пищевой непереносимостью креветок, ракообразных, атопией к тараканам. Данный белок участвует в клинике, формируя АЗ к перекрестным аллергенам, но не является определяющим в проведении АСИТ. Использование молекулярной диагностики в установлении сенсибилизации к КДП является важным этапом подбора пациентов для АСИТ, особенно в случаях с полисенсибилизацией и нечеткими данными аллергологического обследования. В реальной клинической практике это не всегда доступно практическим врачам, поэтому пациентам с аллергоанамнезом, положительными результатами кожного тестирования можно назначать АСИТ, ориентируясь на эти данные [6, 7, 17, 18].

Цель исследования: оценить эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом Сталораль «Аллерген клещей» у больных БА с бытовой сенсибилизацией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 47 больных с диагнозом «аллергическая форма бронхиальной астмы» (АБА), обусловленная атопией к КДП (*D. farinae* и *D. pteronyssinus*), из них мужчин было 19 (40,4%), женщин — 28 (59,6%). Возраст обследованных представлен в виде медианы (Me) и квартилей [P25%; P75%] и составил 31,50 [18,00; 57,00] года. Длительность заболевания — 3,4 [3,900; 10,21] года. Диагноз БА установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2013 г.) и Глобальной стратегией: диагностика, лечение и профилактика БА (GINA, 2015) [1, 2]. Контроль течения БА оценивался по частоте и выраженности дневных, ночных симптомов астмы, кратности применения короткодействующих бронхолитиков, толерантности к физической нагрузке и частоте обострений (GINA, 2015). Применялась шкала контроля БА: полный контроль (1 балл), неполный контроль (2 балла), отсутствие контроля (3 балла). Оценка контроля астмы проведена в баллах для удобства статистической обработки результатов. Оценку функции внешнего дыхания проводили по стандартной методике, определяли объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁). Сенсибилизация

к КДП подтверждена данными аллергологического анамнеза, результатами специфических IgE-антител методом ИФА и ImmunoCAP (asIgE), скарификационными кожными тестами к *D. farinae* и *D. pteronyssinus*. 2/3 пациентов имели сочетанную патологию в виде БА и АР. Лабораторное исследование проводили в одной из сетевых лабораторий. Клиническое наблюдение пациентов и обследование выполнялись на кафедре аллергологии и иммунологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и в клинике ООО «МедМикс Плюс».

Дизайн исследования: ретроспективное, сравнительное, контролируемое. Проведено ретроспективное изучение эффективности СЛАСИТ в сравнении со стандартной базисной терапией у больных АБА с сенсibilизацией к КДП.

Критерии включения в исследование: больные с диагнозом АБА (GINA, 2015) вне обострения, как минимум со сроком подтверждения диагноза более 2-х лет, возраст больных — от 18 до 65 лет, наличие симптомов астмы, несмотря на проводимую базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), наличие положительных результатов исследования специфических IgE антител не менее 2-х классов реакции (более 0,35 кU/мл) и кожного тестирования с аллергенами клещей не менее 2-х баллов (более 5 мм в диаметре), информированное согласие испытуемых, ОФВ₁ — более 70% от должных величин.

Критерии исключения: тяжелая и крайне тяжелая степень тяжести БА; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), психические заболевания; туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе; тяжелые и декомпенсированные заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой, эндокринной систем; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; беременность и период лактации; нежелание участвовать в исследовании.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 30 человек с диагнозом АБА получали АСИТ сублингвальной терапией (СЛАСИТ) препаратом Сталораль «Аллерген клещей», 2-ю группу составили 17 человек с таким же диагнозом, которые получали стандартную базисную противовоспалительную терапию ИГКС. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести БА и результатам аллерго-иммунологического тестирования ($p > 0,05$). Все пациенты получали противовоспалительную терапию в соответствии с рекомендациями GINA. 16 (30,4%) человек получали низкие, 31 (69,6%) — средние дозы ИГКС согласно российским и международным клиническим рекомендациям.

Исследование asIgE антител к КДП проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) и с помощью молекулярной диагностики для уточнения наличия молекулярного белка Der p 1, Der p 2 методом ImmunoCAP. При отборе пациентов для уточнения вида сенсibilизации вначале проводилось исследование панели специфических IgE антител (домашняя пыль, клещ домашней пыли *D. pteronyssinus*, клещ домашней пыли *D. farinae*, таракан рыжий), при положительных результатах выше 2 класса (от 0,7 до 3,5 и выше кUА/л) выполнялось уточнение наличия антител к мажорным аллергенам, что позволило провести отбор пациентов для СЛАСИТ и прогнозировать ее эффективность. Скарификационные кожные пробы выполнены стандартным методом с отечественными лечебно-диагностическими аллергенами *D. farinae* и *D. pteronyssinus* согласно инструкции к препарату.

Сублингвальную иммунотерапию проводили лечебным препаратом Сталораль «Аллерген клещей» производства Stallergenes (Франция) согласно инструкции по применению препарата [19]. Аллерген вводили сублингвально утром натошак: начальный курс набора дозы проводился с 1 до 4 нажатий, начиная с дозы 10 ИР/мл, далее с 1 до 4 нажатий дозы 300 ИР/мл, поддерживающий курс проводили в дозе 300 ИР/мл в режиме 4 нажатия по 3 раза в неделю в течение 3-х лет. Пациенты проходили плановые осмотры аллерголога в 1-й год терапии — 1 раз в 3 мес., далее 1 раз в 6 мес. для оценки контроля течения основного заболевания, оценки побочных эффектов и переносимости препарата, пересмотра базовой противовоспалительной терапии (срок наблюдения — 3 года). Наблюдение пациентов из группы сравнения проходило с той же частотой. Клиническую эффективность СЛАСИТ оценивали в конце каждого года наблюдения, учитывая клинические эффекты течения БА (снижение частоты обострений и выраженности клинических симптомов, уменьшение объема базисной терапии и потребности в симптоматических препаратах, повышении контроля БА). Результаты оценивались как отличные (не отмечено обострений, клинические симптомы отсутствуют или выражены незначительно, значительно уменьшился объем применяемых медикаментов, существенно повысился контроль БА), хорошие (редкие обострения, сохранение клинических симптомов меньшей интенсивности, уменьшение объема применяемых медикаментов, повышение контроля БА), удовлетворительные (сохранение частоты обострений, незначительное уменьшение выраженности клинических симптомов и потребности в медикаментах, контроль БА прежний) и неудовлетворительные (клиническое течение БА без изменений или ухудшилось).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 на персональном компьютере. При сравнении групп между собой использовали критерий Mann — Whittney, до и после терапии — тест Wilcoxon. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей [P25%; P75%]. Исследование взаимосвязи между изучаемыми показателями проводилось с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену с исключением коэффициента корреляции (r). Критической величиной уровня значимости принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, закончили курс АСИТ. Отмечена хорошая терапевтическая переносимость СЛАСИТ препаратом Сталораль «Аллерген клещей». У 5 пациентов (16,5%) наблюдались нежелательные явления (НЯ) в виде местных реакций: зуд ($n=3$, 10,0%), першение в горле ($n=4$, 13,3%), отек языка и неба ($n=1$, 3,3%). Они возникали в течение 20–30 мин после приема препарата и наблюдались, как правило, в начале курса СЛАСИТ и в период набора дозы. Только у 2 пациентов местные реакции сохранялись на протяжении всего срока наблюдения. Наблюдаемые реакции не потребовали отмены терапии, изменения дозы и режима введения аллергена. 5 пациентам по поводу НЯ были назначены антигистаминные препараты 2 поколения по потребности. При проведении СЛАСИТ у 3 (10,0%) пациентов наблюдалось обострение АР средней тяжести, потребовавшее назначения топических стероидов и применения антигистаминных препаратов. У 1 (3,3%) пациента при наборе дозы аллергена зарегистрировано обострение БА, потребовавшее увеличения объема

Таблица 1. Сравнительный анализ аллерго-иммунологических параметров на фоне СЛАСИТ препаратом Сталораль «Аллерген клещей» у больных АБА при бытовой сенсibilизации (Ме [P25%; P75%])

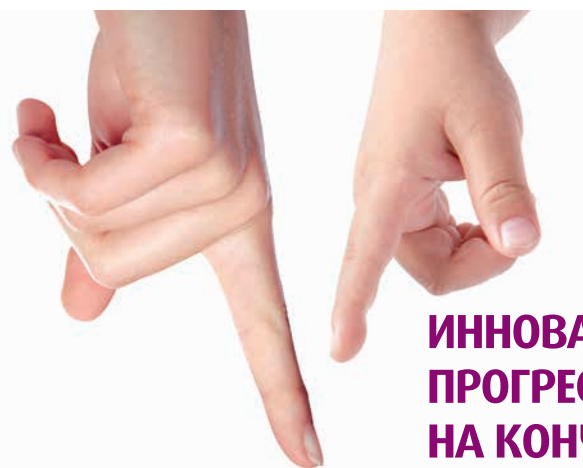
Методы исследования	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=17)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий IgE, МЕ/мл	151,00 [131,00; 234,00]	102,00 ¹ [89,00; 123,00]	156,00 [130,00; 178,00]	177,24 [143,00; 183,00]
Панель бытовых аллергенов, asIgE (ИФА), МЕ/мл	16,40 [12,10; 18,10]	11,10 ¹ [2,30; 13,50]	16,40 [12,30; 17,80]	17,30 [12,90; 18,10]
Панель бытовых аллергенов hx2 (ImmunoCAP), asIgE, kUA/l	3,95 [0,30; 9,20]	1,65 ¹ [5,60; 13,20]	4,50 [2,10; 10,80]	3,90 [2,11; 11,00]
asIgE — Der p 1 (ImmunoCAP), kUA/l	11,40 [3,21; 16,40]	6,74 ¹ [0,99; 11,60]	11,50 [3,60; 16,40]	12,10 [4,20; 15,90]
asIgE — Der p 2 (ImmunoCAP), kUA/l	11,55 [2,50; 15,93]	7,11 ¹ [0,50; 11,10]	13,10 [3,80; 14,90]	13,30 [3,70; 15,10]
Эозинофильный катионный протеин (ЕСР), нг/мл	29,85 [18,30; 38,40]	13,05 ¹ [9,80; 21,10]	32,10 [24,80; 38,40]	27,60 [23,60; 37,50]
Кожное тестирование, мм	8,55 [5,60; 13,20]	5,35 ¹ [3,40; 9,00]	7,80 [5,60; 13,00]	8,20 [5,50; 13,10]

Примечание: ¹ – статистически значимое различие показателей в группах больных до и после лечения (Wilcoxon's test, $p < 0,05$).

противовоспалительной терапии и кратности приема бронхолитиков. СЛАСИТ у данных пациентов была приостановлена до купирования обострения АР и БА и повторно назначена с прежней дозы. Пациенты с НЯ наблюдались ежемесячно.

По истечении курса терапии и срока наблюдения проведен анализ клинических и аллерго-иммунологических показателей (табл. 1).

Анализ аллерго-иммунологических параметров до и после проведения СЛАСИТ (табл. 1) показал значительную положительную динамику регресса значений после терапии ($p < 0,05$). У больных, получавших СЛАСИТ, значительно снизилась интенсивность эозинофильного воспаления. Значения ЕСР (эозинофильный катионный белок) уменьшились в 2,3 раза (с 29,85 до 13,05 нг/мл) после завершения курса



ИННОВАЦИИ И ПРОГРЕСС НА КОНЧИКАХ ПАЛЬЦЕВ



НОВЫЙ ДОЗАТОР

Двойной объем при каждой нажатии¹

 **Staloral** 300

УДОБНО И БЕЗОПАСНО^{2,3,4}

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

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) **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** 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 горле, 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. 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.

STALLERGENES  GREER

ООО Сталлержен Восток
125319, Москва,
ул. Академика Ильюшина, 9
Тел.: +7 (499) 151 17 05

иммунотерапии ($p < 0,05$). ЕСР отражает активность эозинофилов, участвующих в аллергическом воспалении, и его интенсивность. Снижение уровня ЕСР отражает состояние аллергической реактивности организма и показывает положительное влияние СЛАСИТ на снижение активности аллергического воспаления.

Уровень специфических IgE — антител к аллергенам может являться одним из маркеров эффективности АСИТ [7, 20]. В большей степени произошло снижение уровня asIgE к КДП, определяемых методом ImmunoCAP. В нашем исследовании мы наблюдали снижение уровня общего IgE в 1,7 раза ($p < 0,05$), asIgE к Der p 1 — в 3 раза, к Der p 2 — в 1,8 раза ($p < 0,05$). Уменьшилась интенсивность кожных тестов с причинными аллергенами в 1,6 раза (с 8,55 до 5,35 мм) после его окончания ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших ИГКС, динамики интенсивности asIgE и кожных тестов не наблюдалось ($p > 0,05$). СЛАСИТ уменьшает выраженность и интенсивность специфического аллергического воспаления, оказывая патогенетически направленное действие, и способствует формированию иммунологической толерантности.

У всех пациентов, получавших СЛАСИТ, наблюдалось улучшение клинического течения БА. Частота обострений БА до начала лечения составила 1,7 раза в год у пациентов в 1-й группе и 1,8 раза в год во 2-й соответственно ($p > 0,05$). На фоне проведения СЛАСИТ отмечено значительное снижение частоты рецидивов БА — в 2,7 раза. После лечения частота обострений БА составила 0,7 раза в год ($p < 0,05$) у больных, получавших СЛАСИТ. У пациентов 2-й группы частота обострений осталась на прежнем уровне, несмотря на проведение базисной терапии ИГКС (2,00 раза в год, $p > 0,05$). За период наблюдения в течение 3-х лет ни у одного пациента не было зарегистрировано тяжелого обострения БА, не было госпитализаций по поводу БА и/или АР.

СЛАСИТ привела к уменьшению объема противовоспалительной терапии. До начала курса лечения средние дозы ИГКС получали 22 (73,3%) пациента, через 3 года наблюдения — 15 (50%) человек. У пациентов 2-й группы значимых изменений терапии отмечено не было. Кроме того, у 6 (35,3%) пациентов было отмечено повышение доз применяемых ИГКС до средних и высоких.

Клиническая эффективность СЛАСИТ с учетом отличных и хороших результатов составила за 1-й год наблюдения 83,3%, за 2-й — 86,6%, за 3-й — 93,3% (табл. 2). Длительность курса СЛАСИТ имеет значение для эффективности терапии, наиболее оптимальным является курс лечения в течение 3-х лет.

После проведения СЛАСИТ у больных повысился контроль БА с 2,0 баллов до 1,0 ($p < 0,05$), у пациентов 2-й группы, не получавших СЛАСИТ, контроль астмы остался на прежнем уровне — с 2,0 баллов до 2,1 балла ($p > 0,05$). Кроме того, улучшилось клиническое течение сопутствующего АР, 5 пациентам была отменена терапия назальными топическими стероидами. В группе пациентов, получавших только базисную терапию, в большинстве случаев клиническое течение БА осталось на прежнем уровне.

Лучшая клиническая эффективность получена у пациентов с исходно высокими значениями asIgE к Der p 1 и Der p 2 (от 3,5 до 17,5 kUA/l и выше) и результатами кожных проб (более 5–10 мм). Выявлена значимая корреляция эффективности СЛАСИТ с asIgE уровнем Der p 1 ($r = 0,41$; $p = 0,02$), Der p 2 ($r = 0,42$; $p = 0,02$) и результатами кожного тестирования ($r = 0,54$; $p = 0,002$).

Таблица 2. Эффективность СЛАСИТ препаратом Сталораль «Аллерген клещей»

Результаты СЛАСИТ	1-й год		2-й год		3-й год	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отличные	15	50,0	19	63,3	22	73,3
Хорошие	10	33,3	7	23,3	6	20,0
Удовлетворительные	3	10,0	3	10,0	2	6,7
Неудовлетворительные	2	6,7	1	3,4	0	–

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СЛАСИТ является безопасным высокоэффективным методом иммунотерапии АБА. Для назначения АСИТ необходимо точно идентифицировать значимый аллерген, вызывающий клинические симптомы. Молекулярная диагностика может быть использована практичными врачами для отбора пациентов для СЛАСИТ. Наряду с применением молекулярных методов кожные тесты с причинно-значимыми аллергенами остаются основанным методом диагностики сенсibilизации в решении вопроса проведения АСИТ у пациентов с сенсibilизацией к КДП. Таким пациентам АСИТ может быть проведена успешно и эффективно.

Клиническая эффективность СЛАСИТ выражается в снижении интенсивности аллергического воспаления, изменении клинических симптомов астмы и ринита, повышении контроля заболевания, снижении частоты рецидивов и уменьшении объема противовоспалительной терапии.

Литература

- Global strategy for asthma management and prevention (GINA) Report. 2015. (Электронный источник). URL: <http://ginasthma.org> (дата обращения: 09.06.2018).
- Федеральные клинические рекомендации по лечению atopической бронхальной астмы // Российская ассоциация аллергологов и иммунологов. 2015. 39 с. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po lecheniyu atopicheskoy bronkhial'noy astmy // Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i immunologov. 2015. 39 s. (in Russian)].
- Курбачева О.М., Павлова К.С., Мельникова Е.А. Современный взгляд на проблему сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли // Российский аллергологический журнал. 2013. № 5. С. 3–12 [Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Mel'nikova Ye.A. Sovremennyy vzglyad na problemu sensibilizatsii k allergenam kleshchey domashney pyli // Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal. 2013. № 5. S. 3–12 (in Russian)].
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Место аллерген-специфической иммунотерапии в лечении atopии // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012. № 1 (1). С. 6–16 [Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko Ye.N. i dr. Mesto allergen-spetsificheskoy immunoterapii v lechenii atopii // Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya. 2012. № 1 (1). S. 6–16 (in Russian)].
- Балаболкин И.И. Аллерген-специфическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями: современные подходы к ее проведению и клиническая эффективность // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 2. С. 81–88 [Balabolkin I.I. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya detey s allergicheskimi zabolevaniyami: sovremennyye podkhody k yeye provedeniyu i klinicheskaya effektivnost' // Peditriya. 2012. T. 91. № 2. S. 81–88 (in Russian)].
- Павлова К.С., Курбачева О.М., Галицкая М.А., Смирнов Д.С. Актуальные представления о механизмах аллерген-специфической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования // Российский аллергологический журнал. 2017. № 4–5. С. 5–17 [Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A., Smirnov D.S. Aktual'nyye predstavleniya o mekhanizmax allergen-spetsificheskoy immunoterapii, potentsial'nykh markerakh effektivnosti i putyakh sovershenstvovaniya // Rossiyskiy Allergologicheskii Zhurnal. 2017. № 4–5. S. 5–17 (in Russian)].
- Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. et al. A WAO — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // World Allergy Organ J. 2013. Vol. 6(1). P.17.
- Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С. Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии // Практическая медицина. 2016. № 3(95). С. 7–12 [Agafonova Ye.V., Reshetnikova I.D., Fassakhov R.S. Komponentnaya allergodiagnostika: vozmozhnosti prognozirovaniya effektivnosti allergenspetsificheskoy immunoterapii // Prakticheskaya meditsina. 2016. № 3(95). S. 7–12 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия

Профессор И.Г. Козлов

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В барьерных тканях (слизистые и кожа) расположена многоуровневая система защиты организма от чужеродных инфекционных и химических агентов, получившая название «мукозоассоциированная лимфоидная ткань» (МАЛТ). Она включает в себя гуморальные факторы и клетки врожденного и адаптивного иммунитета, а также неиммунные механизмы защиты. Одним из важных компонентов защиты барьерных тканей является микробиота, комменсалы которой, с одной стороны, осуществляют метаболическую функцию и прямую противопатогенную активность, а с другой — постоянно стимулируют МАЛТ на разных уровнях и, таким образом, поддерживают иммунитет барьерных тканей в состоянии «тлеющей» активации и готовности к быстрому ответу на вторжение чужеродных организмов или веществ. Антибиотики, являясь одними из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов, нарушают количество, состав и активность симбиотических микроорганизмов. Как следствие, происходит ослабление иммунитета барьерных тканей, что способствует заселению слизистых и кожи патогенными микроорганизмами и, в частности, их антибиотикорезистентными штаммами. Осознание этого факта требует изменения тактики назначения антибиотиков и введения дополнительных лекарственных препаратов с целью поддержания активности МАЛТ. Препаратами — кандидатами на дополнение к этиотропной противомикробной терапии являются паттерны симбиотических микроорганизмов (microbial-associated molecular patterns (МАМР)) или, что более реально с точки зрения фармакологии, их минимальные биологически активные фрагменты (МБАФ).

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, микробиота, антибиотики, иммуносупрессия, инфекции, антибиотикорезистентность, иммуномодуляция, заместительная терапия.

Для цитирования: Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 19–27.

ABSTRACT

Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the fineness of the interaction

I.G. Kozlov

D. Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

There is a multi-level system for protecting the body from foreign infectious and chemical agents, known as «mucosa-associated lymphoid tissue» (MALT), in the barrier tissues (mucosa and skin). It includes humoral factors and cells of congenital and adaptive immunity, as well as non-immune defense mechanisms. One of the important components of protecting barrier tissues is the microbiota, whose commensals, on the one hand, carry out metabolic function and direct anti-pathogenic activity, and, on the other hand, constantly stimulate MALT at different levels and, thus, support the immunity of barrier tissues in the state of «smoldering activation» and readiness for a rapid response to the invasion of foreign organisms or substances. Antibiotics, being one of the most frequently prescribed medications, disrupt the number, composition and activity of symbiotic microorganisms. As a consequence, the immunity of barrier tissues is weakened, which contributes to the colonization of mucous and skin by pathogenic microorganisms and, in particular, their antibiotic-resistant strains. Awareness of this fact requires a change in the tactics of prescribing antibiotics and the introduction of additional medications to maintain MALT activity. Candidate drugs to supplement etiotropic anti-infective therapy are microbial-associated molecular patterns (MAMP) or, that is more real from the pharmacological point of view, their minimal biologically active fragments (MBAF).

Key words: mucosal immunity, microbiota, antibiotics, immunosuppression, infections, antibiotic resistance, immunomodulation, replacement therapy.

For citation: Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the fineness of the interaction // RMJ. 2018. № 8(1). P. 19–27.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунология в первые два десятилетия XXI в. продолжала радовать многочисленными открытиями, целый ряд которых имел практическую направленность и позволил расшифровать патогенез многих заболеваний, понять механизмы действия некоторых часто используемых лекарственных препаратов. В этот промежуток времени

наибольший интерес с точки зрения практической медицины представляют результаты трех взаимопересекающихся направлений фундаментальных исследований, а именно изучение мукозального иммунитета (иммунитет барьерных тканей) и открытие сигнальных рецепторов врожденного иммунитета (pattern-recognition receptors — PRR), характеристика нормальной микрофлоры (микробиоты)

и описание ее взаимодействия с барьерным иммунитетом, а также последствия применения антибиотиков на систему мукозальный иммунитет/микробиота.

МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ И СИГНАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

На протяжении всего развития иммунологии мукозальный иммунитет (иммунитет слизистых и кожи, иммунитет барьерных тканей) привлекал внимание исследователей и особенно врачей. Это обусловлено тем, что подавляющее большинство иммунных ответов происходит именно в барьерных тканях, которые находятся под непрерывной антигенной нагрузкой вследствие попыток проникновения в организм патогенных микроорганизмов и ксенобиотиков (посторонних или чужеродных веществ с иммуногенными свойствами).

При этом вполне физиологические иммунные реакции, направленные на поддержание гомеостаза организма, почти всегда сопровождаются воспалительным ответом (собственно воспаление является неотъемлемой частью успешной реализации иммунитета) и другой негативной с точки зрения пациента симптоматикой, что приводит его к необходимости искать помощи у врача. Насморк, кашель, боль в горле, диарея и диспепсия, воспаление кожных покровов, с одной стороны, и аллергические реакции, с другой, – возникновение всех этих проблем не обходится без участия мукозального иммунитета, они являются наиболее частыми причинами обращения к врачам различных специальностей. Как ни странно, несмотря на разную локализацию и достаточно разные проявления, в основе патогенеза всех этих состояний (и многих других) лежат одни и те же механизмы активации мукозального иммунитета.

Иммунитет слизистых реализуется через единую структурированную систему, получившую название «мукозоассоциированная лимфоидная ткань» (МАЛТ) (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT). Структуризация МАЛТ идет по этажам в зависимости от того, где анатомически размещается та или иная барьерная ткань:

1. TALT — носоглотка, евстахиева труба, ухо.
2. NALT — носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктивы.
3. BALT — трахея, бронхи, легкие, грудные железы (у женщин).
4. GALT — 1) пищевод, желудок, тонкий кишечник; 2) толстый кишечник и проксимальные отделы урогенитального тракта; дистальные отделы урогенитального тракта.
5. SALT — кожа (дерма).

МАЛТ — это самая большая часть иммунной системы, где на общей площади 400 м² располагаются около 50% иммунокомпетентных клеток. Здесь представлены клетки как врожденного иммунитета, так и приобретенного. Кроме клеток в МАЛТ сконцентрированы и другие механизмы защиты [1].

В любой части МАЛТ механизмы защиты имеют сходную организацию (хотя есть и различия между этажами) [2–6]:

- ♦ Верхний «инертный» барьер представляет собой слой слизи или, в случае кожи, «сухой» слой, состоящий из кератина. Основные защитные факторы, представленные на этом уровне, — это физический барьер, противомикробные пептиды, секреторный IgA, компоненты системы комплемента и микробиота. Очевидно, что инертность

этой структуры весьма условна, т. к. здесь постоянно протекают активные реакции киллинга микроорганизмов и множество биохимических процессов метаболической направленности.

- ♦ Эпителиальный пласт долгое время рассматривался только как физический барьер. Сегодня подобное представление существенно изменилось. Во-первых, было установлено, что эпителиальные клетки экспрессируют отвечающие за взаимодействие с микроорганизмами рецепторы, которые способны запускать активацию этих клеток с последующей продукцией противомикробных пептидов, а также каскадом регуляторных молекул (цитокинов) и экспрессией на эпителиоцитах корцепторов для клеток иммунной системы. Во-вторых, в составе «непроницаемого» эпителиального пласта были обнаружены дендритные клетки (преимущественно ротовая полость, дыхательная система, урогенитальный тракт, кожа) и multifold, или М-клетки (тонкий кишечник, миндалины, аденоиды), осуществляющие контролируемый перенос через барьер внутрь организма чужеродного материала. Этот контролируемый «трафик» необходим для поддержания в «тонусе» барьерного иммунитета и оповещения иммунной системы об изменяющемся окружении (например, о дисбалансе микробиоты или о попадании на слизистые и кожу патогенных микроорганизмов). Иначе говоря, иммунная система барьерных тканей находится все время в состоянии «тлеющей» активации, что позволяет ей быстро и эффективно реагировать на агрессию [7].

- ♦ Подэпителиальная рыхлая соединительная ткань *lamina propria* (собственная пластинка), где диффузно, в высокой концентрации располагаются клетки врожденного иммунитета: несколько популяций дендритных клеток, макрофаги, естественные киллеры, гранулоциты, лимфоциты врожденного иммунитета и т. д. [8–10].

- ♦ Под эпителием в *lamina propria* находятся так называемые «изолированные лимфоидные фолликулы», которые являются представителем адаптивного иммунитета в барьерных тканях. Эти фолликулы имеют четкую организацию с Т- и В-клеточными зонами и герминативным центром. Т-клеточные зоны содержат практически все субпопуляции $\alpha\beta$ TCR CD4+ Т-хелперов (Th1, Th2 и Th17), продуцирующие ИЛ-10 Т-регуляторные клетки, CD8+ Т-эффекторы. В составе В-клеточных зон преобладают В-лимфоциты, секретирующие IgA. Именно в эти фолликулы дендритные клетки и М-клетки доставляют антигенный материал, инициируя адаптивный иммунный ответ. Адаптивная иммунная система барьерных тканей тесно связана с регионарными лимфатическими образованиями: пейеровыми бляшками, аппендиксом, миндалинами и т. д., которые позволяют перевести иммунный ответ с местного уровня на системный [8].

Таким образом, МАЛТ обеспечивает многоуровневую защиту организма от проникновения патогенов и чужеродных веществ: от «пассивной» гуморальной, через активный антиген-неспецифический врожденный иммунитет, к высокоспецифическому адаптивному иммунитету, с возможностью перехода с местного уровня на системный.

Помимо единой структурной организации, описанной выше, существует еще одна особенность, делающая МАЛТ отдельной (и даже почти автономной в некотором смысле) подсистемой в рамках общего иммунитета. Это так называемый «закон хоминга МАЛТ». В соответствии с этим законом активация адаптивного иммунитета в какой-

либо части МАЛТ приводит к формированию пула антиген-специфических клеток, часть которого остается в месте начала иммунного ответа, а другая выходит в системный кровоток и расселяется (хоминг) только в другие компартменты МАЛТ. Например, если проникновение патогена произошло в кишечнике (GALT), то через некоторое время секретирующие патоген-специфические IgA В-лимфоциты можно будет обнаружить в бронхолегочных лимфатических фолликулах *lamina propria* (BALT). За счет этого механизма формируется глобальная защита всех барьерных тканей.

Интерес к открытию и характеристике сигнальных рецепторов врожденного иммунитета (signal pattern-recognizing receptor — sPRR) обусловлен не только Нобелевской премией в области биологии и медицины 2011 г., но и важными прикладными аспектами: от понимания, как в организме осуществляются первые события противoinфекционной защиты, до создания новых лекарств для терапии хронических воспалительных, аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний.

sPRR являются основными рецепторами, осуществляющими связь между клетками врожденного иммунитета и другими клетками организма, включая нелимфоидные клетки и клетки адаптивного иммунитета. Они объединяют воедино все компоненты иммунной системы и координируют ее деятельность. С помощью этих рецепторов врожденный иммунитет распознает высококонсервативные структурные молекулы, имеющиеся у больших таксономических групп микроорганизмов (табл. 1). Эти молекулы получили название «патоген-ассоциированных молекулярных образов» (patogen-associated molecular patterns — PAMP). Наиболее известными PAMP являются бактериальный липополисахарид (ЛПС) (Грамм(-) — грамотрицательные бактерии), липотейхоевые кислоты (Грамм(+)) — грамположительные бактерии), пептидогликан (ПГ) (грамотрицательные и грамположительные бактерии), маннаны, бактериальная ДНК, двуспиральная РНК вирусов, глюканы грибов и т. д. [11].

Рецепторы врожденного иммунитета, которые отвечают за распознавание PAMP, были названы «образ-распознающими» (pattern-recognition receptors — PRR) [11]. По функции их можно разделить на две группы: эндоцитозные и сигнальные. Эндоцитозные PRR (маннозные рецепторы и рецепторы-мусорщики) в иммунологии известны достаточно давно — они обеспечивают процессы фагоцитоза с последующей доставкой патогена к лизосомам (начало адаптивного иммунного ответа).

Среди sPRR наибольшее значение имеют три семейства: Toll-подобные (TLR), NOD-подобные (NLR) и RIG-подобные рецепторы (RLR). Последние два семейства включают по 2 представителя PRR (NOD-1 и -2; RIG-1 и MDA-5), локализованных внутриклеточно и формирующих механизм «оповещения о несанкционированном прорыве» бактериального (NLR) или вирусного (RLR) патогена внутрь клетки или «побега» его из фаголизосомы [12, 13].

Наиболее изученными из sPRR являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Данные рецепторы впервые были описаны у дрозофил, у которых они, с одной стороны, отвечают за эмбриональное развитие, а с другой — обеспечивают антигрибковый иммунитет [14]. Сегодня у млекопитающих и человека охарактеризованы 15 TLR, которые расположены на мембране, в эндосомах или в цитоплазме клеток, осуществляющих первую линию защиты (нейтрофилы, макро-

фаги, дендритные, эндотелиальные и эпителиальные клетки кожных и слизистых покровов) [15–17].

В отличие от отвечающих за фагоцитоз эндоцитозных PRR, взаимодействие TLR с соответствующим PAMP не сопровождается поглощением патогена, но приводит к изменению экспрессии большого количества генов и, в частности, генов провоспалительных цитокинов, которая опосредуется через последовательную активацию адапторных белков (например, MyD88), протеинкиназ (например, IRAK-4) и транскрипционных факторов (например, NF-κB) [18–20].

На уровне организма активация синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ) -1, -2, -6, -8, -12, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерферон-γ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) вызывает развитие воспалительной реакции с подключением всех имеющихся систем защиты от инфекционных агентов. На клеточном уровне эффект реализуется в трех направлениях. Во-первых, происходит активация самих клеток, несущих sPRR,

Таблица 1. PRR и их экзогенные PAMP-лиганды

Рецептор	Лиганды	Тип патогена
TLR-1	Триациллипопептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	• Грамм(+), • Грамм(-),
TLR-2	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуронозные кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные ЛПС, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы CMV, зимозан	• Грамм(+), • Грамм(-), • грибы • вирусы
TLR-3	Двунитчатая РНК	• вирусы
TLR-4	ЛПС грамотрицательных бактерий, HSP60, полимерные маннуронозные кислоты, флаволипиды, тейхуронозные кислоты, пневмолизин, оболочечный белок RSV	• Грамм(+), • Грамм(-), • вирусы
TLR-5	Флагеллин	• Грамм(+)
TLR-6	Диациллипопептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	• Грамм(+), • грибы
TLR-7	Однунитчатая РНК, синтетические вещества	• вирусы
TLR-8	Однунитчатая РНК, синтетические вещества	• вирусы
TLR-9	Неметилированные олигодезокси-нуклеотиды CpG ДНК	• Грамм(+), • Грамм(-)
TLR-10, -12, -13, -14	Неизвестны	
TLR-11	Профилин	• <i>T. gondii</i>
TLR-15	Неизвестны	• <i>Salmonella typhimurium</i>
NLR (NOD-1 и -2)	Пептидогликан (мурамилпептиды)	• Грамм(+), • Грамм(-)
RLR (RIG-1 и MDA-5)	Двунитчатая РНК	• вирусы

Примечание: ЛПС – липополисахарид; TLR – Toll-подобные рецепторы; NLR – NOD-подобные рецепторы; RLR – RIG-подобные рецепторы или RIG-I-подобные хеликазы (RIG – retinoic-acid-inducible protein 1); TLR-3, -7, -8 и -9, NOD-1 и -2, RIG-1 и MDA-5 локализованы внутриклеточно, остальные являются мембранными рецепторами.

и значительное усиление их защитного потенциала (продукция противомикробных пептидов и комплемента, фагоцитоз, переваривающая активность, продукция активных форм кислорода). Во-вторых, уже имеющиеся антиген-специфические клетки адаптивного иммунитета переходят в активированное состояние и усиливают свои эффекторные функции. В частности, зрелые В-лимфоциты увеличивают продукцию иммуноглобулинов (sIgA) и становятся более чувствительными к антигенной стимуляции, а Т-эффекторы наращивают киллерные функции. И, в-третьих, происходят активация (прайминг) наивных лимфоцитов и подготовка их к началу адаптивного иммунного ответа [21, 22].

Именно через sPRR барьерный эпителий и мукозальные дендритные клетки распознают на ранних стадиях попытки инвазии микроорганизмов. Через эти же рецепторы клетки врожденного и адаптивного иммунитета подслизистого слоя или собственно дермы реагируют на уже проникшие через барьер патогены. Для реализации эффекта с sPRR не требуется пролиферации клеток и формирования антиген-специфического клона (необходимых при адаптивном иммунном ответе), и эффекторные реакции после распознавания данными рецепторами PAMP наступают немедленно. Этот факт объясняет высокую скорость врожденных иммунных механизмов элиминации патогена [23].

МИКРОБИОТА: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИМБИОЗА

Именно с исследованием микробиоты или совокупности микроорганизмов (нормофлора, комменсалы), обитающих в макроорганизме и находящихся с ним в симбиозе, возникла концепция «суперорганизма» как межвидового единого целого [3].

Состав

Микробиота присутствует у любого многоклеточного организма, и ее состав специфичен для каждого вида организмов. Существуют различия и внутри вида в зависимости от условий жизни и особенностей питания отдельных особей.

У человека микробиота насчитывает более 1000 видов микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, гельминтов, простейших), хотя в точности этот параметр оценить весьма затруднительно (т. к. многие виды не высеваются, и оценка проведена на основании многопараметрического параллельного секвенирования ДНК) [24–27]. Объем микробиоты оценивается в 10^{14} клеток, что в 10 раз больше количества клеток в организме человека, а количество генов в микробиоте в 100 раз больше, чем у хозяина [3, 28–31].

Количество и состав микробиоты на различных этапах МАЛТ также существенно отличаются. Наиболее бедная микробиота выявляется в нижних отделах дыхательного тракта и дистальных отделах урогенитального тракта (раньше считалось, что они стерильны, однако последние исследования показывают присутствие нормофлоры и там) [32]. Самая большая микробиота населяет тонкий и толстый кишечник, и она является наиболее исследованной.

В микробиоте кишечника, безусловно, преобладают бактерии, а среди них — анаэробы, относящиеся к родам *Firmicutes* (95% *Clostridia*) и *Bacteroides*. Представители родов *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria* представлены в значительно меньшей степе-

ни [26, 27, 33, 34]. Бактерии в кишечнике существуют в двух состояниях, образуя мозаичную межвидовую биопленку в верхней части слизистого слоя или находясь в планктонной форме в пристеночной части просвета. Считается, что состав и количество кишечной микрофлоры достаточно стабильны и поддерживаются как за счет межвидового сдерживания, так и за счет воздействий со стороны макроорганизма [30].

ФУНКЦИИ

Как уже упоминалось, микробиота и макроорганизм находятся в симбиотических отношениях [26, 35]. Иногда эти отношения носят весьма экзотический характер. Например, микроорганизмы вида *Vibrio fischeri* образуют колонии и формируют флуоресцентный «фонарь» у глубоководного гавайского кальмара [36].

Стандартный симбиоз микробиоты и макроорганизма основан на взаимной выгоде: хозяин «предоставляет» микроорганизмам место обитания и питание, а микроорганизм защищает хозяина от экспансии другими микроорганизмами (инфекции), обеспечивает его некоторыми нутриентами, а также облегчает переваривание компонентов пищи [3, 30, 37–42]. Среди наиболее значимых полезных свойств микробиоты можно выделить следующие:

- метаболизм нерасщепляемых углеводов и обеспечение хозяина энергоносителями (АТФ);
- участие в метаболизме жирных и желчных кислот;
- синтез витаминов, к которому не способны клетки макроорганизма;
- прямая конкуренция с патогенными микроорганизмами и предотвращение колонизации ими желудочно-тракта хозяина;
- стимуляция мукозального иммунитета хозяина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОТЫ И МАЛТ

Исходно считалось, что иммунная система хозяина просто игнорирует присутствие симбиотических микроорганизмов [36, 43]. В пользу этой точки зрения свидетельствует организация первой линии защиты — «пассивного» барьера, покрывающего эпителий [44, 45]. Он состоит из двух слоев, верхнего — более жидкого и текучего и нижнего — более плотного. В норме биопленка из комменсалов располагается в верхнем слое, что должно исключать контакт микроорганизмов с эпителием. Кроме того, эпителий синтезирует противомикробные пептиды, способные диффундировать в слой слизи и создавать градиент концентрации [43, 46, 47]. На определенном уровне слизистого слоя эта концентрация становится достаточной, чтобы напрямую лизировать бактерии, пытающиеся проникнуть через барьер. Дополнительным, и не менее эффективным, защитным от инвазии механизмом является транслокация через эпителий в слизистый слой секреторного IgA (sIgA), в составе которого обнаруживаются антитела против микроорганизмов нормофлоры [30, 48–51]. Очевидно, sIgA также распределяется по градиенту концентрации и, на определенном уровне слизистого слоя «облепляя» бактерии, останавливает их прохождение в нижележащее пространство.

Другая точка зрения предполагает, что в процессе эволюции развились механизмы, обеспечивающие толерантность иммунной системы хозяина к микробиоте. В пользу этой точки зрения говорит и временной фактор появления микробиоты с первых секунд жизни хозяина,

когда его иммунная система еще не имеет полного арсенала для того, чтобы отличить свое от чужого, т. е. микробиота воспринимается иммунной системой как нечто свое [36].

На сегодняшний день нет абсолютного понимания всех тонкостей взаимодействия МАЛТ: представление о микробиоте и обе предыдущие концепции частично могут быть справедливыми. Однако многочисленные исследования иммунитета животных-гнотобионтов (лабораторные животные, которых с рождения содержат в стерильных условиях), животных-нокаутов (лабораторные животные, у которых селективно выключен тот или иной ген иммунного ответа) и животных, получавших длительные курсы антибиотиков широкого спектра действия, позволили экспериментально обосновать, как принципиально происходит это взаимодействие.

Наличие в составе sIgA антител к симбиотическим микроорганизмам свидетельствует, что, несмотря на слизистый механический барьер, они сами или их компоненты контактируют с МАЛТ и индуцируют гуморальные адаптивные иммунные ответы [39]. Причем, судя по определяемым постоянно титрам этих антител, данное событие является далеко не редким, а отсутствие нормофлоры приводит к снижению продукции sIgA и размера пейеровых бляшек, где располагаются плазматические клетки, его синтезирующие [52].

Более того, как было убедительно продемонстрировано, компоненты клеточной стенки и внутреннего содержимого комменсалов хорошо распознаются sPRR (TLR и NOD) [6, 53], экспрессируемыми эпителием и клетками врожденного иммунитета, и необходимы для:

- активации продукции слизи и противомикробных пептидов эпителиальными клетками, а также уплотнения межклеточных контактов, что делает эпителиальный пласт менее проницаемым [43];
- развития изолированных лимфатических фолликулов *lamina propria*, необходимых для осуществления эффективного адаптивного иммунитета [6];
- сдвига Th1/Th2 баланса в сторону Th1 (адаптивный клеточный иммунитет, препятствующий гиперактивации проаллергенного адаптивного гуморального ответа) [30, 47, 54, 55];
- формирования местного пула Th17-лимфоцитов, которые отвечают за активность нейтрофилов и их своевременное включение в антибактериальную защиту МАЛТ, а также за переключение классов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах [56–58];
- синтеза и накопления в макрофагах МАЛТ про-ИЛ-1 и про-ИЛ-18, что существенно ускоряет иммунный ответ при попытке проникновения патогенов (требуется только процессинг этих цитокинов в активную форму) [59].

В связи с тем, что компоненты не только патогенов, но и нормофлоры способны взаимодействовать с сигнальными рецепторами врожденного иммунитета, была предложена ревизия термина «РАМР». Ряд авторов предлагает заменить первую букву «Р» (от «pathogen») на букву «М» (от «microbe»). Таким образом, «РАМР» превращаются в «МАМР» [60].

Учитывая постоянное присутствие микрофлоры и взаимодействие ее или ее компонентов с sPRR и исходя из «провоспалительной» направленности этих рецепторов и их сигнальных путей, вполне очевидно было бы ожидать, что микробиота должна индуцировать непрерывный воспалительный ответ в МАЛТ и развитие тяжелых заболеваний. Однако этого не происходит. Напротив, отсутствие нормофлоры вызывает такие заболевания или по крайней мере тесно с ними связано. Почему так происходит, до конца остается неясным, но существуют факты, свидетельствующие о иммуносупрессивном/толерогенном эффекте микробиоты. Например, полисахарид А одного из главных составляющих микробиоты — *Bacteroides fragilis* способен, соединяясь с TLR-2 на клетках врожденного иммунитета, блокировать их провоспалительную активность [55, 61]. Кроме того, наличие микробиоты приводит к «хронической» активации комменсал-специфических Т-регуляторных клеток (Treg и Tr1) и продукции ими главного противовоспалительного цитокина — ИЛ-10 [26, 54, 61–65]. Но этих механизмов явно недостаточно для объяснения парадоксальных различий в результатах взаимодействия с МАЛТ микробиоты и патогенов [36].

Таким образом, несмотря на оставшиеся вопросы, можно с уверенностью утверждать, что микробиота непрерывно сигнализирует МАЛТ о своем состоянии и поддерживает барьерный иммунитет в состоянии активации без генерации воспалительного ответа. Ослабление микробиота-опосредованной активации



таблетки 1 мг и 10 мг
Ликопид®

АКТИВАТОР ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

- ✘ Рецидивирующие инфекции дыхательных путей
- ✘ Инфекции, передающиеся половым путём (папилломавирусная инфекция, хронический трихомониаз)
- ✘ Герпесвирусные инфекции (включая офтальмогерпес)
- ✘ Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей
- ✘ Псориаз (включая псориатический артрит)
- ✘ Туберкулёз
- ✘ Профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ



РЕКЛАМА

сопряжено с нарушением барьерной функции МАЛТ и развитием хронических воспалительных заболеваний.

Антибиотики и иммуносупрессия

Тема антибиотиков и иммунитета обсуждается в разных аспектах уже больше столетия. Эмпирические попытки воздействия на иммунитет с целью усилить борьбу с инфекциями возникли задолго до «эры антибиотиков» (Э. Дженер, Э. Беринг, В. Колей). Даже первооткрыватель пенициллина А. Флеминг начинал свои опыты по бактерицидности с исследования лизоцима — одного из важнейших гуморальных факторов врожденного иммунитета. Но с появлением антибиотиков, в силу абсолютной понятности их механизма и спектра действия, так же как и безусловной эффективности, иммунотерапия инфекций отошла на второй план и практически не развивалась. В настоящее время ситуация начинает принципиально меняться в связи с наступлением «эры антибиотикорезистентности», и иммуномодулирующая терапия становится одной из реальных альтернатив противoinфекционной химиотерапии [66].

В «эру антибиотиков» сама идеология использования этих лекарственных препаратов предполагала участие иммунной системы в процессах элиминации патогенов. Считалось, что задача антибиотика (особенно бактериостатического) — остановить неконтролируемое размножение бактерий для того, чтобы дать возможность иммунной системе завершить его удаление из организма. В связи с этим на стадии доклинических исследований все современные антибиотики перед их выходом на рынок тестировались по их воздействию на иммунитет. Результаты этих исследований были различными. Часть антибиотиков, например, макролиды, не только не подавляла иммунитет, но и обладала неким позитивным влиянием на иммунокомпетентные клетки. Антибиотики тетрациклинового ряда, напротив, демонстрировали умеренную иммунотоксичность. Но в целом прямого негативного влияния широко используемых в клинике противoinфекционных антибиотиков на иммунную систему выявлено не было [67].

Совсем иная картина возникает, если оценивать не прямое иммуносупрессивное действие антибиотиков (особенно широкого спектра действия) с позиции взаимодействия микробиоты и МАЛТ.

На моделях экспериментальных животных и у человека в клинике многократно подтверждено, что антибиотики приводят к изменению микробиоты. Например, клиндамицин в виде 7-дневного курса почти на 2 года меняет у человека видовой состав комменсалов рода *Bacteroides*. 5-дневный курс ципрофлоксацина приводит к изменению микробиоты у человека почти на 30%. Для частичного восстановления микробиоты после курса ципрофлоксацина требуется около месяца; некоторые виды комменсалов не восстанавливаются. Амоксициллин в терапевтических дозах уничтожает *Lactobacillus*. Аналогичные данные по дисбалансу в микробиоте (дисбиоз) продемонстрированы для метронидазола, стрептомицина, неомицина, ванкомицина, тетрациклина, ампициллина, цефоперазона и их комбинаций [46, 68–74].

Опосредованные антибиотиками изменения микробиоты могут приводить к двум негативным последствиям.

Во-первых, даже неполное (селективное) подавление антибиотиками нормофлоры — лишь отдельной группы микроорганизмов приводит к их замещению патогенами и дисбалансу всей микробиоты. Место комменсалов после

курсов антибактериальной химиотерапии занимают грибы, такие как *Candida albicans*, и бактерии родов *Proteus* и *Staphylococcus*, а также *Clostridium difficile*. Кроме того, при длительных курсах антибактериальной терапии очень высока вероятность заселения освободившегося места антибиотикорезистентными штаммами, у которых в этой ситуации есть безусловное преимущество. Смена состава микробиоты, очевидно, вызывает и существенные нарушения в метаболической функции комменсалов с угнетением продукции полезных нутриентов и производством вредных для организма хозяина веществ (токсинов). Классическим клиническим примером последствий дисбаланса микробиоты после назначения антибиотиков является псевдомембранозный колит, вызываемый заселением кишечника *Clostridium difficile* [39, 74, 75, 78–82].

Во-вторых, изменение количества и состава микробиоты при антибиотикотерапии изменяет ее взаимодействие с местной иммунной системой, в результате чего одновременно снижается активирующая и толерогенная нагрузка комменсалов на все уровни защиты МАЛТ [26, 36, 58, 68, 83, 84]. При этом разыгрываются два параллельных сценария:

- На уровне эпителия наблюдаются снижение продукции слизи и истончение «пассивного» барьера. Одновременно уменьшается секреция противомикробных пептидов. В *lamina propria* происходит дисрегуляция Т-клеточного адаптивного иммунитета, и, в частности, снижается продукция интерферона- γ (Th1) и ИЛ-17 (Th17), падает количество ИЛ-10-секретирующих Treg. Дисбаланс в Т-хелперных ответах 1 и 17 типа вызывает экспансию Th2-клеток с последующим преобладанием IgE-продуцирующих В-лимфоцитов (проаллергический тип) и снижением продукции защитного sIgA [83]. Все эти изменения ослабляют барьерную функцию и создают благоприятные условия для инвазии любых микроорганизмов и развития системных инфекций, в т. ч. и резистентными к антибиотикам штаммами. Кроме того, создаются предпосылки для стимуляции аллергического воспаления [85].

- Клеточный компонент врожденного иммунитета, напротив, нарастает: увеличивается количество естественных киллеров и макрофагов. Отмена супрессивного влияния Treg, снижение концентрации полисахарида *A. B. fragilis*, замена MAMP микробиоты на PAMP патогенов срывает толерогенно-активационный баланс МАЛТ и способствует sPRR-индуцированному выбросу провоспалительных цитокинов. Очевидно, таким образом компенсируется недостаточность защитных функций эпителия и адаптивного иммунитета, но при этом в точке дисбаланса микробиоты возникает воспалительный ответ.

Следует также учитывать, что все компартменты МАЛТ тесно взаимосвязаны за счет селективного хоминга, и иммунный дисбаланс в одной части этой подсистемы будет приводить к нарушению работы всех остальных, результатом чего могут стать генерализация иммуновоспалительных процессов и возникновение хронических заболеваний. Как было показано, нарушение микробиоты тесно связано с развитием таких иммуноопосредованных заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), ревматоидный артрит, аллергия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение [24, 47, 68, 78, 83, 85–89].

Подводя итог этой части обзора, следует отметить, что последние данные о взаимодействии микробиоты

и МАЛТ, так же и как влияние на это взаимодействие антибиотиков, создают необходимость внести коррективы в стандартную противомикробную химиотерапию с целью устранения дисбаланса в микробиоте и/или (что более важно) поддержания МАЛТ в «рабочем» состоянии.

ВАРИАНТЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ, ВЫЗВАННОЙ АНТИБИОТИКАМИ

Тема не прямой микробиота-опосредованной иммуносупрессии в результате назначения антибиотиков только начинает становиться актуальной для медицинского профессионального сообщества. Но учитывая ее важность для самых разных областей медицины и нарастающую проблему антибиотикорезистентности, в ближайшее время можно ожидать многочисленные попытки решить эту проблему. Некоторый опыт в данной области уже имеется.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ (ТФМ)

ТФМ предполагает забор фекальной массы у донора, выделение микроорганизмов и введение их пациенту с нарушенной микробиотой. При этом ректальный путь введения не является оптимальным, т. к. донорская микробиота не попадает в верхние отделы кишечника. В связи с этим разрабатываются специальные лекарственные формы для перорального введения. Сегодня считается, что этот метод в наибольшей степени позволяет восстановить микробиоту ЖКТ [24, 90]. Вместе с тем у него есть ряд существенных недостатков.

Первая проблема — это подбор донора с точки зрения «нормальности» микробиоты. Для того чтобы протестировать фекальную микробиоту, необходимо провести ее полногеномное секвенирование, а как уже упоминалось, количество генов в микробиоте в 100 раз больше, чем в геноме человека. Вторая сложность — это совпадение нормальных микробиот донора и реципиента. С учетом того, что кишечная микробиота достаточно индивидуальна и формируется в том числе в зависимости от образа жизни и условий питания, а также того, что на практике сделать сравнительный анализ не представляется возможным (у реципиента микробиота на момент обращения в клинику уже изменена), подбор донора будет происходить эмпирическим путем (как правило, это ближайшие родственники), что снижает безопасность метода. На безопасность ТФМ также влияет пересадка живых микроорганизмов пациенту с несовершенным слизистым барьером и нарушенным местным иммунитетом (МАЛТ). Это потенциально может привести к инфицированию и осложнению состояния пациента. Ну и, наконец, нужно согласие пациента на подобную процедуру.

Поэтому промышленное масштабирование ТФМ является весьма проблематичным, и процедура сегодня используется (и, очевидно, будет использоваться) как крайняя мера, когда невозможно уничтожить патоген другими способами, например, в случае антибиотикорезистентных штаммов. В настоящее время эффективность ТФМ (80–100%) была продемонстрирована в случае инфицирования *Clostridium difficile* в качестве меры борьбы с псевдомембранозным колитом [39, 91, 92]. Возможно использование ТФМ при воспалительных заболеваниях кишечника и после трансплантации костного мозга, которой предшествуют длительные курсы антибиотиков.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ

История направленного применения пробиотиков для коррекции микробиоты начинается в 1908 г. с простокваши И. И. Мечникова. На современном этапе в этой области наблюдается существенный прогресс.

Выделены, тщательно охарактеризованы (генотипированы) и стандартизованы десятки штаммов пробиотических микроорганизмов: *Lactobacillus (plantarum, casei и bulgaricus)*; *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Escherichia coli Nissle 1917*, *Bifidobacterium spp.* и т. д. [93–95]. Продемонстрирована их позитивная метаболическая, симбиотическая и антипатогенная активность [96]. Проведены исследования по иммуномодулирующей способности некоторых пробиотиков в отношении МАЛТ [47, 97]. Наконец, проведены клинические исследования, доказывающие эффективность отдельных пробиотиков при антибиотик-ассоциированной и инфекционной диарее, инфекции *Clostridium difficile*, болезни Крона и язвенном колите, синдроме раздраженного кишечника, некротизирующем энтероколите, профилактике сепсиса [47, 94, 98–103].

Однако ни один из пробиотиков не может полностью воспроизвести состав нормофлоры, а значит, не способен восстановить нормальный баланс кишечной микробиоты [90]. Кроме того, механизмы позитивного воздействия на организм хозяина у разных пробиотиков различаются, и «оптимальный» пробиотик, совмещающий их все, пока не найден. Другим препятствием для широкого применения пробиотиков в клинике является то, что за исключением постсоветского пространства и отдельных стран Восточной Европы они не зарегистрированы как лекарственные препараты, т. е. назначение их врачами, да еще и при тяжелых инфекциях, не представляется возможным. При этом даже в самых цивилизованных странах продукты питания (основной источник пробиотиков в США и Европе) имеют другие требования к стандартизации, чем лекарственные препараты. В заключение, как и в случае ТФМ, введение живых микроорганизмов в составе пробиотиков пациентом с нарушенным мукозальным барьером является небезопасным. Особенно, когда некоторые производители пробиотических препаратов утверждают, что эти микроорганизмы устойчивы ко всем известным антибиотикам и поэтому могут приниматься одновременно с противомикробной химиотерапией.

МАМР И ИХ МИНИМАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ФРАГМЕНТЫ (МБАФ)

С учетом указанных выше недостатков ТФМ и пробиотиков возникает вопрос: нельзя ли заменить формирующие микробиоту живые микроорганизмы на их компоненты, по крайней мере в части поддержания иммунологического баланса в барьерных тканях? Это позволило бы на протяжении курса антимикробной химиотерапии и после него, вплоть до восстановления микробиоты, защитить организм хозяина от инвазии патогенных микроорганизмов.

Прежде чем ответить на этот вопрос, следует дать ответ на другой: что является иммуномодулирующим началом микробиоты? Возможно, это сами симбиотические микроорганизмы. Но тогда они должны постоянно проникать через слизистый барьер и контактировать с эпителием и даже проходить через эпителиальный пласт в *lamina propria*, чтобы стимулировать клетки врожденно-

го иммунитета. Однако данный процесс совсем небезопасен для макроорганизма, т. к. комменсалы при отсутствии сдерживающих факторов способны вызывать инфицирование хозяина.

Альтернативным ответом на поставленный вопрос является предположение, что стимуляция МАЛТ происходит за счет постоянного разрушения микроорганизмов нормофлоры и высвобождения из них МАР, которые диффундируют через слизистый слой, контактируют с эпителием и доставляются в *lamina propria* дендритными клетками и/или М-клетками.

Попробуем рассмотреть такую возможность на примере ПГ как одного из основных источников иммунорегуляторных фрагментов, поддерживающих «тонус» иммунитета в барьерных тканях. Во-первых, ПГ входит как основной компонент в состав и Грам(+), и Грам(-) бактерий, т. е. его суммарная массовая доля в микробиоте должна быть больше, чем других компонентов. Во-вторых, ПГ расщепляется до минорных единиц: мурамилдипептидов (МДП) и производных мезо-диаминопимелиновой кислоты (meso-DAP) лизоцимом, который постоянно присутствует на поверхности слизистых в высокой концентрации (1 мг/мл) [104–106]. Иначе говоря, процесс частичной биодеградации ПГ должен происходить непрерывно где-то на границе между жидким и плотным субслоем слизистого слоя. И, в-третьих, для компонентов ПГ помимо PRR из семейства Toll (TLR-2) существуют еще 2 специфических цитоплазматических рецептора из семейства NOD: NOD-1 и NOD-2 [13, 107, 108]. При этом NOD-1 экспрессируется преимущественно на эпителиальных клетках и, соединяясь со своим лигандом meso-DAP, запускает двунаправленный сигнал (формирование слизистого слоя и активация иммунитета). NOD-2 преимущественно представлен на клетках врожденного иммунитета (фагоциты, дендритные клетки), и при его взаимодействии со своим лигандом МДП происходит прямая активация регуляторного и эффекторного потенциала этих клеток [109]. Эти факты позволяют предположить, что фрагменты ПГ являются одним из основных (но, безусловно, не единственным) регуляторов, поддерживающих мукозальный иммунитет в сенсibilизированном состоянии и готовности к ответу на проникновение чужеродных агентов. В дополнение в норме фрагменты ПГ и антитела к ним обнаруживаются в системном кровотоке, что свидетельствует об их образовании в слизистом слое и способности проникать через эпителий.

Несколько десятков исследований, проведенных у гнотобионтов или получавших длительные курсы антибиотиков широкого спектра действия экспериментальных животных, подтверждают, что МАР (ПГ, ЛПС, флагеллин, ДНК комменсалов) или их фрагменты при пероральном или ректальном введении способны имитировать влияние микробиоты на МАЛТ и системный иммунитет [6, 43, 68, 105, 106, 110–113].

Воздействуя через sPRR, МАР и их фрагменты стимулируют синтез основного компонента слизи — муцина и противомикробных пептидов эпителиальными клетками, способствуют развитию изолированных лимфатических фолликулов в *lamina propria*, восстанавливают Т-клеточный адаптивный иммунный ответ и синтез антител. На системном уровне фрагменты МАР проникают в костный мозг и осуществляют прайминг нейтрофилов, а также повышение их бактерицидной активности [106, 111]. Активируя адаптивный иммунный ответ в кишечнике, МАР

и их фрагменты усиливают защиту против вируса гриппа в легких, тем самым демонстрируя специфический для МАЛТ перенос иммунитета с одного этажа барьерных тканей на другой (хоминг) [112].

На уровне организма мурамилдипептид через свой рецептор NOD-2 защищает кишечник от воспаления [114]. ЛПС и липотейхоевая кислота способны заменить комменсалов в защите экспериментальных животных от химически индуцированного колита [114]. Флагеллин, ЛПС или ДНК комменсалов предотвращают постантибиотиковую колонизацию кишечника *Clostridium difficile*, *Encephalitozoon cuniculi* или ванкомицин-резистентными энтерококками [68, 115–117].

Таким образом, ответ на заданный в начале этого раздела вопрос является с высокой вероятностью положительным: МАР или их фрагменты вполне могут имитировать иммуномодулирующую активность живых комменсалов. Хотя для полного понимания, какие паттерны и в какой дозе будут наиболее эффективны и безопасны, необходимы дополнительные направленные исследования.

Каково же практическое значение этого вывода? Это создание новых лекарственных препаратов для сопровождения антибиотикотерапии и преодоления постантибиотикового дисбиоза на базе МАР и их фрагментов. При этом МАР с точки зрения фармтехнологии являются не очень перспективным объектом. Большинство из них — это высокомолекулярные соединения очень сложной структуры. Процесс их выделения и стандартизации является достаточно дорогим. Следует учитывать еще и видовую принадлежность паттерна — многие МАР, в отличие от МАРМ, пирогенны и токсичны. Кроме того, эти соединения в организме должны быть подвергнуты дополнительному процессингу для того, чтобы иметь возможность пройти через слизистый слой до эпителия и *lamina propria*.

Альтернативой является создание лекарственных препаратов на базе фрагментов МАР, сохраняющих способность соединяться с sPRR и обладающих полностью или частично той же биологической активностью. Эти минимальные биологически активные фрагменты (МБАФ) должны не иметь видовой специфичности и обладать достаточно простой структурой, что позволяет получать их путем химического синтеза.

Один из таких МБАФ — глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) уже представлен на лекарственном рынке постсоветского пространства в виде лекарственного препарата **Ликопид**.

ГМДП — полусинтетическое производное мурамилдипептида (МДП), представляющего собой МБАФ ПГ. ГМДП является селективным лигандом (агонистом) NOD-2 рецептора, через сигнальные пути которого он активирует клетки врожденного иммунитета [118].

За более чем 20 лет использования в клинике ГМДП многократно исследовался при инфекционных процессах в комбинации с антибиотиками и другими противомикробными агентами. В этих исследованиях был продемонстрирован терапевтический выигрыш такой комбинации (снижение тяжести и продолжительности заболевания) на фоне нормализации показателей системного иммунитета. Однако пока не появились приведенные в этом обзоре результаты исследований, ГМДП не рассматривался как модулятор МАЛТ и возможный кандидат, имитирующий иммуномодулирующую активность микробиоты в барьерных тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря расшифровке механизмов барьерного иммунитета (МАЛТ) и открытию сигнальных рецепторов врожденного иммунитета (sPRR) удалось в деталях описать, как на местном уровне осуществляется основная противомикробная защита организма. Исследование микробиоты и ее взаимодействия с МАЛТ принципиально изменило представление о работе иммунной системы, особенно в норме, при целостных барьерах и отсутствии агрессии со стороны патогенных микроорганизмов. Оказалось, что иммунитет пограничных тканей должен находиться в состоянии постоянной «тлеющей» активации, и выход из этого состояния (как со знаком «минус», так и со знаком «плюс») сопровождается тяжелыми последствиями для организма. В первом случае — это иммунодефицитные состояния и неспособность остановить инвазию патогенов или прогрессию опухолей. Во втором — развитие местных и системных иммуновоспалительных заболеваний, включая язвенные колиты, диабет и аллергию. Наконец, в совокупности исследования МАЛТ и микробиоты позволили по-новому взглянуть на современную этиотропную антиинфекционную терапию, сформировать представление о непрямом антибиотик-опосредованном иммунодефиците и разработать новую идеологию использования в клинике этих важнейших лекарственных препаратов.

Литература

1. Новое в физиологии мукозального иммунитета. Ред. А. В. Караулов, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Ю. В. Несвижский. ПМГМУ им. И. М. Сеченова. М., 2015. 168 с. [Novoye v fiziologii mukozalnogo immuniteta. Red. A. V. Karaulov, V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'yev, Yu. V. Nesvizhskiy. PMGMU im. I. M. Sechenova. M., 2015. 168 s. (in Russian)].
2. McDermott A.J., Huffnagle G.B. The microbiome and regulation of mucosal immunity // *Immunology*. 2013. Vol. 142. P. 24–31.
3. Chen G. Y., Nunez G. Gut immunity: a NOD to the commensals // *Current Biology*. 2008. Vol. 19. P. 171–174.
4. Gordon H. A., Bruckner-Kardoss E., Wostmann B. S. Aging in germ-free mice: life tables and lesions observed at natural death // *J. Gerontol.* 1966. Vol. 21. P. 380–387.
5. Hamada H., Hiroi T., Nishiyama Y. et al. Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 57–64.
6. Bouskra D., Brezillon C., Berard M. et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis // *Nature*. 2008. Vol. 456. P. 507–510.
7. Garrett W.S., Gordon J.I., Glimcher L.H. Homeostasis and inflammation in the intestine // *Cell*. 2010. Vol. 140. P. 859–870.
8. Pearson C., Uhlig H.H., Powrie F. Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut // *Trends Immunol.* 2012. Vol. 33. P. 289–296.
9. Iwasaki A. Mucosal dendritic cells // *Annu. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 25. P. 381–418.
10. Smith P. D., Ochsenbauer-Jambor C., Smythies L. E. Intestinal macrophages: unique effector cells of the innate immune system // *Immunol. Rev.* 2005. Vol. 206. P. 149–159.
11. Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343 (5). P. 338–344.
12. Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-I-like receptors in antiviral innate immunity // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282 (21). P. 15315–15318.
13. Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M. et al. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2 // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278 (43). P. 41702–41708.
14. Lemaire B., Nicolas E., Michaut L. et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // *Cell*. 1996. Vol. 86. P. 973–983.
15. Du X., Poltorak A., Wei Y., Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution // *Eur. Cytokine Netw.* 2000. Vol. 11. P. 362–371.
16. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // *Nat. Immunol.* 2001. Vol. 1 (2). P. 135–145.
17. Mishra B. B., Gundra U. M., Teale J. M. Expression and distribution of Toll-like receptors 11–13 in the brain during murine neurocysticercosis // *J. Neuroinflamm.* 2008. Vol. 5. P. 53–63.
18. Caamano J., Hunter C. A. NF- κ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. Vol. 15 (3). P. 414–429.
19. Yamamoto M., Sato S., Hemmi H. et al. Role of adapter TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway // *Science*. 2003. Vol. 301. P. 640–643.
20. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11. P. 373–384.
21. Akira S., Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity // *Inter. Immunol.* 2005. Vol. 17 (1). P. 1–14.
22. Ковальчук Л. В. Современные проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденном иммунитете // *Лекции по педиатрии: иммунология*. Т. 9. М.: РГМУ, 2010. 320 с. [Koval'chuk L. V. Sovremennyye problemy klinicheskoy immunologii v svete novykh predstavleniy o vrozhdennom immunitete // *Lektsii po pediatrii: immunologiya*. Т. 9. М.: РГМУ, 2010. 320 с. (in Russian)].
23. Ахматова Н. К., Киселевский М. В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противомикробный. М.: Практическая медицина, 2008. 256 с. [Akhmatova N. K., Kiselevskiy M. V. Vrozhdennyi immunitet: protivopukhlevyy i protivoinfektsionnyy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2008. 256 s. (in Russian)].
24. Ekmekci I., von Klitzing E., Fiebiger U. et al. Immune responses to broad-spectrum antibiotic treatment and fecal microbiota transplantation in mice // *Frontiers Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1–19.
25. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans // *Cell*. 2016. Vol. 164 (3). P. 337–340.
26. Ubeda C., Pamer E. G. Antibiotics, microbiota, and immune defense // *Trends Immunol.* 2012. Vol. 33 (9). P. 459–466.
27. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005. Vol. 308. P. 1635–1638.
28. Hooper L. V., Gordon J. I. Commensal host-bacterial relationships in the gut // *Science*. 2001. Vol. 292. P. 1115–1118.
29. Hsiao W. W., Metz C., Singh D. P., Roth, J. The microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2008. Vol. 37. P. 857–871.
30. Macpherson A. J., Hunziker L., McCoy K., Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms // *Microbes Infect.* 2001. Vol. 3. P. 1021–1035.
31. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota // *FEMS Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 38. P. 996–1047.
32. Wolf N. S., Hugenholtz F., Wiersinga W. J. The emerging role of the microbiota in the ICU // *Crit. Care*. 2018. Vol. 22. P. 78–85.
33. Schey R., Danzer C., Mattner J. Perturbations of mucosal homeostasis through interactions of intestinal microbes with myeloid cells // *Immunobiol.* 2015. Vol. 220 (2). P. 227–235.
34. Suau A., Bonnet R., Sutren M. et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // *Appl. Environ. Microbiol.* 1999. Vol. 65. P. 4799–4807.
35. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 16. P. 915–931.
36. Chu H., Mazmanian S. K. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis // *Nat. Immunol.* 2013. Vol. 14 (7). P. 668–675.
37. LeBlanc J. G., Milani C., de Giori G. S. et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013. Vol. 24 (2). P. 160–168.
38. Kamada N., Chen G. Y., Inohara N., Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota // *Nat. Immunol.* 2013. Vol. 14. P. 685–690.
39. Kamada N., Seo S. U., Chen G. Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease // *Nature Rev. Immunol.* 2013. Vol. 13. P. 321–335.
40. Hooper L. V., Midtved T., Gordon J. I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine // *Annu. Rev. Nutrition.* 2002. Vol. 22. P. 283–307.
41. Hooper L. V., Wong M. H., Thelin A. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine // *Science*. 2001. Vol. 291. P. 881–884.
42. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. P. 15718–15723.
43. Hooper L. V. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7. P. 367–374.
44. Johansson M. E., Larsson J. M., Hansson G. C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4659–4665.
45. Johansson M. E., Sjövall H., Hansson G. C. The gastrointestinal mucus system in health and disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10 (6). P. 352–361.
46. Cash H. L., Whitham C. V., Behrendt C. L., Hooper L. V. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin // *Science*. 2006. Vol. 313. P. 1126–1130.
47. Wlodarska M., Finlay B. B. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota // *Nature*. 2010. Vol. 3 (2). P. 100–103.
48. Peterson D. A., McNulty N. P., Guruge J. L., Gordon J. I. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis // *Cell Host Microbe*. 2007. Vol. 2. P. 328–339.
49. Hapfelmeier S., Lawson M. A., Slack E. et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses // *Science*. 2010. Vol. 328. P. 1705–1709.
50. Fagarasan S., Kawamoto S., Kanagawa O., Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis // *Annu. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 28. P. 243–273.
51. Macpherson A. J., Geuking M. B., McCoy K. D. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body // *Trends Immunol.* 2012. Vol. 33. P. 160–167.
52. Shroff K. E., Meslin K., Cebra J. J. Commensal enteric bacteria engender a self-limiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut // *Infect. Immun.* 1995. Vol. 63. P. 3904–3913.

Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему

К.м.н. Т.Н. Мясникова, к.м.н. Т.С. Романова, Л.Г. Хлудова, профессор Т.В. Латышева

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России», Москва

РЕЗЮМЕ

В клинической практике врачей различных специальностей есть пациенты с отягощенным фармакологическим анамнезом. При лечении таких пациентов к ним необходим индивидуальный подход с учетом спектра лекарственной гиперчувствительности (ЛГ). Для выявления причинно-значимых лекарственных средств, подбора альтернативных препаратов таких пациентов направляют к аллергологу-иммунологу для обследования. Врачи других специальностей думают, что в арсенале аллерголога-иммунолога есть тесты *in vitro*, с помощью которых можно абсолютно точно выявить лекарственное средство — аллерген. Но это ошибочное мнение. К сожалению, ни одного абсолютно достоверного метода на сегодняшний день не существует. Это связано с различными сложными механизмами развития ЛГ, многообразием лекарственных препаратов, возможностью развития реакции на метаболиты, индивидуальными особенностями организма. Для тестирования пациентов с ЛГ применяют комплекс диагностических методов, которые будут рассмотрены в этой статье. Авторы подчеркивают, что тестирование *in vivo* сопровождается определенными рисками развития нежелательной реакции в процессе обследования, а тесты *in vitro* безопасны, но при этом, к сожалению, малоинформативны, что осложняет обследование пациентов с лекарственной аллергией.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность, диагностика, тесты *in vivo*, тесты *in vitro*, кожное тестирование, провокационный дозируемый тест.

Для цитирования: Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 28–32.

ABSTRACT

Diagnosis of drug allergy: a current view of the problem

T.N. Myasnikova, T.S. Romanova, L.G. Khludova, T.V. Latysheva

“National Research Center — Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Doctors of various specializations examine the patients with a burdened pharmacological history. The treatment of such patients requires an individual approach, taking into account the drug hypersensitivity. Such patients should be examined by allergist-immunologist to identify the offending drugs and select the alternative medications. Doctors of other specialties suggest that there are tests *in vitro*, which can be used by the allergist for accurate identification of the offending drug. But this is an erroneous opinion. Unfortunately, today there is no completely reliable method for diagnosis of drug allergy. This is due to heterogenous mechanisms of drug hypersensitivity, a wide range of medicines, a reaction on metabolites, individual features. The article describes a set of diagnostic methods, used for testing the drug hypersensitivity. The authors emphasize that *in vivo* testing is associated with certain risks of adverse reactions, and *in vitro* tests are safe, but unfortunately, they are not informative, which complicates the examination of patients with drug allergy.

Key words: drug allergy, drug hypersensitivity, diagnosis, *in vitro* tests, *in vivo* tests, skin testing, graded challenge test.

For citation: Myasnikova T.N., Romanova T.S., Khludova L.G., Latysheva T.V. Diagnosis of drug allergy: a current view of the problem // RMJ. 2018. № 8(1). P. 28–32.

Лекарственная аллергия (ЛА) остается актуальной проблемой современной аллергологии. Выбор оптимальной схемы лечения пациентов с лекарственной гиперчувствительностью (ЛГ) является сложной задачей с учетом спектра причинно-значимых препаратов. Безусловно, при наличии абсолютно точных безопасных методов для диагностики ЛА определить спектр причинных лекарственных средств (ЛС) не составляло бы труда. Однако в настоящее время таких методов, к сожалению, не существует. «Золотым стандартом» диагностики ЛА считается провокационный дозируемый тест (ПДТ). Но абсолютно ясно, что при проведении ПДТ может развиваться систем-

ная тяжелая жизнеугрожающая реакция, т. е. ПДТ является точным, но небезопасным методом.

В алгоритме диагностики ЛА на первом месте стоит сбор фармакологического анамнеза.

Анализируя фармакологический анамнез, мы должны постараться определить ЛС или группу ЛС, которые могли быть причинно-значимыми препаратами. Необходимо установить четкую связь развития реакции с приемом ЛС. При сборе фармакологического анамнеза надо остановиться на следующих вопросах:

- на какой препарат развилась реакция (или какие препараты принимались на момент развития реакции);

- на какой день приема ЛС;
- путь введения препарата;
- через какой промежуток времени после приема ЛС развилась реакция;
- в какой дозе применялся препарат;
- клинические проявления реакции;
- чем купировалась реакция;
- по поводу чего применялся препарат;
- были ли ранее реакции на ЛС;
- принимал ли пациент после реакции препараты из этой группы;
- какие препараты принимает и переносит хорошо [1].

После сбора фармакологического анамнеза при наличии показаний переходим к диагностическим методам *in vitro* и *in vivo* с ЛС, которые были выделены как причинно-значимые.

ТЕСТЫ *IN VITRO*

Безусловным преимуществом тестов *in vitro* является их безопасность. Однако информативность этих методов достаточно низка. Выбор теста зависит и от фазы реакции, и от предполагаемого механизма реакции.

Методы, применяемые в *острую фазу* генерализованной немедленной реакции (анафилаксия):

1. Определение уровня гистамина. Сроки тестирования — через 15–60 мин после начала реакции. Однако повышенный уровень гистамина может выявляться как при аллергической, так и при неаллергической гиперчувствительности. Нормальный уровень не исключает развитие анафилаксии.
2. Определение уровня β -триптазы. Сроки тестирования — в период от 15 мин до 3 ч, оптимально — через 1–2 ч, но не позднее 6 ч. Уровень триптазы может также повышаться при инфаркте миокарда, травме, эмболии околоплодными водами, синдроме внезапной смерти младенцев и других состояниях. Нормальный уровень триптазы также не исключает анафилаксию [2, 3].

К сожалению, эти методы не позволяют выявить причинно-значимое ЛС.

Методы, применяемые *после перенесенной реакции*.

Выбор метода зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции ЛГ. Данные о чувствительности и специфичности этих методов противоречивы.

1. Определение специфических иммуноглобулинов Е — IgE (ImmunoCAP-FEIA, RAST). Данный метод применяется для диагностики при ЛА, протекающей по немедленному типу (ЛАНТ) (крапивница, анафилаксия и т. п.). Оптимальные сроки применения данного метода — через 4–8 нед. после перенесенной реакции. Наиболее часто применяется для диагностики ЛА на препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [4]. Для многих ЛС данный тест не разработан. После тяжелых перенесенных аллергических реакций целесообразно начинать с определения специфических IgE к предполагаемым причинно-значимым ЛС или ЛС, обладающим перекрестными аллергенными детерминантами. Отсутствие специфических IgE к ЛС не исключает возможности развития ЛА.
2. Тесты активации базофилов:
 - CAST (Cellular allergen stimulation test) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергиче-

ских реакций (например, β -лактамы антибиотики, НПВС, мышечные релаксанты и пр.);

- Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test) (сульфаниламиды, миорелаксанты, β -лактамы антибиотики, метамизол натрия и пр.) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций и неаллергической гиперчувствительности [5];
 - определение специфических IgM или IgG применяется при ЛА с определенными проявлениями, индуцированными ЛС (цитопения, сывороточная болезнь и т. п.). Однако чувствительность этих тестов неизвестна, и они недоступны в широкой практике.
3. Диагностика ЛА, протекающей по замедленному типу (ЛАЗТ):
 - тест трансформации лимфоцитов (ТТЛ) основан на активации и пролиферации Т-сенсibilизированных лимфоцитов под воздействием причинно-значимого препарата (β -лактамы и другие группы антибиотиков, НПВС, противосудорожные препараты). По данным некоторых исследований можно сделать вывод, что чувствительность и специфичность ТТЛ зависит и от причинно-значимого ЛП, клинической картины перенесенной реакции, сроков проведения тестирования [6–10]. ТТЛ рекомендовано проводить не позже чем через 2–3 года после перенесенной реакции [8]. Недостатками ТТЛ являются сложность выполнения, большие сроки исполнения (6–7 сут), необходимость иметь дорогостоящее оборудование, высококвалифицированный персонал и радиоактивные реактивы. Как и у других тестов *in vitro*, возможно получение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов;
 - определение уровня экспрессии CD69 является более быстрой, простой и доступной альтернативой ТТЛ. После активации Т-сенсibilизированных лимфоцитов причинно-значимым препаратом на поверхности лимфоцитов экспрессируются такие молекулы, как CD25, CD69, CD40L и, позднее, CD71, HLA-DR [11], которые можно определять методами проточной цитометрии или иммунофлуоресценции. В одном из исследований была показана одинаковая информативность данного теста и ТТЛ, но результаты тестирования с определением экспрессии CD69 были получены через 2 дня, а ТТЛ — через 6 дней [12];
 - определение цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины (ИЛ-5, ИЛ-2, ИЛ-13, ИЛ-8)), которые вырабатываются сенсibilизированными Т-лимфоцитами после активации их причинно-значимым препаратом [13–16];
 - тесты, основанные на определении в пораженных тканях цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и натуральных киллеров (НК-клеток) при развитии реакции ЛАЗТ. В исследованиях показано, что при различных видах воспаления при реакциях ЛАЗТ преобладают различные виды ЦТЛ: CD4+ Т-лимфоциты — при макуло-папулезных экзантемах, CD8+Т-лимфоциты и НК-клетки — при буллезных дерматозах [17, 18].
 4. Генетическое тестирование — это единственный метод обследования, благодаря которому можно предвидеть и тем самым профилактировать развитие ЛА. В настоящее время описаны следующие ассоциации HLA-I

класса с развитием тяжелых реакций ЛА: HLA-B*5701 ассоциировано с развитием жизнеугрожающих реакций на абакавир у ВИЧ-инфицированных больных европеоидной расы [19], HLA-B*5801 — с развитием синдрома Стивенса — Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) на аллопуринол у тайцев [20], ханьцев [21], японцев [22], европейцев [23]. HLA-B*1502 ассоциировано с развитием ССД/ТЭН на карбамазепин и фенитоин у ханьцев [24], тайцев [25], на карбамазепин у индусов [26]; HLA-A*3101 ассоциировано с развитием реакций на карбамазепин, таких как ССД/ТЭН, DRESS-синдром (drug reaction with eosinophil and systemic symptoms — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) у северных европейцев [27].

Таким образом, проведение генетического тестирования является единственным видом обследования, которое целесообразно проводить, чтобы профилактировать развитие тяжелых реакций на такие препараты, как карбамазепин, фенитоин, аллопуринол у определенных этнических групп.

ТЕСТЫ *IN VIVO*

К диагностическим тестам *in vivo* относятся провокационные тесты: кожные тесты (КТ), ПДТ. Следует отметить, что данные тесты просты в исполнении, не требуют значительных материальных затрат. Однако необходимо помнить, что при проведении этих тестов (в т. ч. и КТ) могут развиваться тяжелые системные реакции. Особенно это опасно при немедленных аллергических реакциях. Перед проведением обследования *in vivo* следует обязательно подписывать информированное согласие.

КОЖНЫЕ ТЕСТЫ

К ним относятся прик-тест, аппликационный и внутрикожные (в/к) тесты. Следует отметить, что КТ с ЛС может проводить только обученный персонал с обязательным соблюдением методики проведения (концентрация препаратов, способ введения, объем вводимого препарата, время оценки теста, отрицательный контроль, положительный контроль). КТ рекомендуется проводить через 4–6 нед. после перенесенной реакции [28]. Выбор способа КТ зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции. Данные о чувствительности и специфичности КТ противоречивы. Информативность кожного тестирования может зависеть как от механизма развития реакции, клинических проявлений, так и непосредственно от причинно-значимого ЛС. В настоящее время нет доступных сертифицированных реагентов для КТ при ЛА, за исключением препаратов пенициллинового ряда (большая (пенициллоил-полилизин) и малые детерминанты), True test для исключения ЛАЗТ (неомицин, хинолоны, смесь местных анестетиков (бензокаин, тетракаина гидрохлорид, дибукаина гидрохлорид) (в России не зарегистрированы).

По международным данным показана высокая диагностическая значимость КТ при ЛАНТ на β-лактамы антибиотиков, миорелаксанты, производные платины и гепарины. Для большинства других препаратов информативность КТ значительно ниже [28]. При ЛАЗТ показаны высокая чувствительность и специфичность КТ для β-лактамов антибиотиков (особенно пенициллины, аминопенициллины, цефалоспорины), метамизол натрия, карбамазепин, фенитоин, йодсодержащие рентгенконтрастные препараты и пр. [29–32].

При ЛАНТ КТ начинают с прик-тестов, которые относятся к первичному скринингу. Прик-тесты более безопасны по сравнению с в/к тестами, однако менее информативны. Ложноотрицательные результаты могут встречаться часто. При в/к тестах риск развития системных реакций достаточно высок. Могут встречаться как ложноположительные, так и ложноотрицательные тесты. И прик-, и в/к тесты могут проводиться только с ЛС в виде стерильных растворов. Оценивают результаты КТ при ЛАНТ через 20–60 мин, но следует учитывать, что крайне редко реакция может проявиться и через 6 ч. Чувствительность КТ выше, чем при специфических IgE.

КТ при ЛАЗТ начинают с аппликационных (пэтч) тестов. Применяются нативные ЛС или в виде раствора, или в виде таблетки, разведенной либо в физиологическом растворе, либо в вазелиновом масле. Как правило, положительный результат получают через 24 ч. Но следует учитывать возможность развития положительной реакции через 48, 72 ч, а в некоторых случаях (острый генерализованный экзантематозный пустулез) — через 96 ч и позже [33].

Если результат аппликационного тестирования отрицательный, то следующим этапом будет в/к тест, который можно проводить, как уже сказано выше, только с ЛС в виде стерильных растворов. Но при ЛАЗТ результат в/к тестирования оценивают в те же временные интервалы, что и аппликационные тесты.

Аппликационные тесты имеют меньшую чувствительность, чем в/к тесты, но при этом они, как правило, не обладают раздражающим действием и безопасны. Кроме этого, применение в/к тестов ограничено у детей из-за болезненности.

КТ имеют ряд недостатков: риск развития системных реакций (особенно в/к тесты), отсутствие стандартизованных диагностикумов, раздражающее действие (в/к пробы), невозможность оценить реакцию на метаболит (особенно аппликационные тесты). КТ противопоказаны в острую фазу реакции, после перенесенных тяжелых реакций. Согласно международным рекомендациям, при ЛАНТ тестирование рекомендуется проводить через 5 дней после отмены антигистаминных препаратов, β-адренергических средств, через 3 нед. после отмены системных глюкокортикостероидов (сГКС) длительного действия, через 1 нед. после отмены сГКС короткого действия, применяемого в высоких дозах (>50 мг по преднизолону), через 3 дня после отмены короткодействующих сГКС в дозах <50 мг по преднизолону, не ранее чем через 14 дней, если в местах постановки тестов использовали местные ГКС. При этом при ЛАЗТ отмена антигистаминных препаратов, β-адренергических средств, короткодействующих сГКС в дозах <50 мг по преднизолону не рекомендуется [33].

ПРОВОКАЦИОННЫЙ ДОЗИРУЕМЫЙ ТЕСТ

ПДТ является «золотым стандартом» диагностики ЛГ. Проводится после получения отрицательных результатов предшествующего тестирования (тесты *in vitro*, КТ). Следует помнить, что ПДТ проводится только при невозможности замены препаратом, не обладающим перекрестными аллергенными свойствами; если на момент развития реакции применялось большое количество препаратов, т. е. ПДТ проводится не только для того, чтобы подтвердить ЛГ, но, в большей степени, чтобы ее исключить. ПДТ противопоказан после перенесенных ТЭН, ССД, тяжелых

поражений внутренних органов, анафилактического шока и т. д., при тяжелой или неконтролируемой сопутствующей патологии, во время беременности. Исключениями являются ситуации, когда назначение ЛС необходимо по жизненным показаниям.

Согласно международному консенсусу, показания для проведения ПДТ можно разделить на 4 группы:

1. Для исключения ЛА в случаях с сомнительным анамнезом, нехарактерной клинической картиной и неспецифическими симптомами перенесенной реакции, т. е. когда диагноз ЛА маловероятен.
2. Для того чтобы показать пациентам с подтвержденной ЛА на определенную группу ЛС, но при этом с фобическими реакциями перед применением других ЛС безопасность приема альтернативных ЛС, не обладающих перекрестной реактивностью. Например, пациентам с подтвержденной аллергией на β -лактамы проводят ПДТ с антибактериальным препаратом другой фармакологической группы, который он боится принимать без доказательства его переносимости.
3. Для исключения ЛА на ЛС с возможной перекрестной реактивностью за счет схожей химической структуры в случаях подтвержденной ЛА. Например, ПДТ с цефалоспорином с альтернативной боковой цепью у пациентов с ЛА на аминопенициллины.
4. Для установления точного диагноза в случаях с нежелательными реакциями в анамнезе и подозрением на ЛА, но с отрицательными или сомнительными результатами тестов *in vitro* и/или КТ *in vivo* с высокой чувствительностью к определенным препаратам, или при отсутствии возможности их проведения [34].

Методика проведения ПДТ зависит от тяжести, предполагаемого механизма развития перенесенной реакции, формы ЛС. Начальная доза, с которой начинают ПДТ, зависит от тяжести перенесенной реакции. Чем тяжелее была реакция, тем с меньшей дозы рекомендуется начинать ПДТ. Дозу ЛС постепенно наращивают до максимальной терапевтической. Время, через которое увеличивают дозу препарата, зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции, фармакокинетики тестируемого ЛС. При появлении первых симптомов реакции ПДТ останавливают. Предпочтительно тестирование с той же формой ЛС, на которую развилась реакция. Однако при ЛАНТ тестирование с пероральной формой препарата более безопасно с точки зрения риска развития тяжелой системной реакции.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клиницистов иммунологов и аллергологов, для оптимального проведения ПДТ показана отмена определенных препаратов, которые могут влиять на его результат: отмена топических ГКС за 4 нед., пролонгированных ГКС — за 3 нед., короткодействующих ГКС в высоких дозах (преднизолон >50 мг) — за 1 нед., β -блокаторов и ингибиторов АПФ — за 1 сут. При этом считается, что отмена антигистаминных препаратов или короткодействующих ГКС в низких дозах (< 50 мг/сут) на информативность ПДТ оказывать влияния не будет [35].

С учетом нашего опыта мы считаем, что перед проведением ПДТ целесообразно отменять короткодействующие системные ГКС не менее чем за 7 дней, антигистаминные препараты — не менее чем за 3 дня. Что касается β -блокаторов и ингибиторов АПФ, то их отмена оправдана перед проведением ПДТ после перенесенной немедленной реакции.

Несмотря на то, что ПДТ считается самым информативным методом обследования, развитие ложноотрицательных результатов возможно из-за отсутствия кофакторов (вирусные, бактериальные инфекции, физическая нагрузка и т. д.), приема противоаллергических препаратов, короткого времени экспозиции и наблюдения, низкой дозировки и т. д. При проведении ПДТ возможны и ложноположительные реакции, которые могут развиваться на фоне некомпенсированной аллергопатологии (например, крапивница, бронхиальная астма и т. д.). Пациенты с фобическими реакциями в процессе тестирования, как правило, предъявляют множество субъективных жалоб, дают неспецифические реакции, аггавируют состояние, поэтому необходимы объективизация жалоб, психологическая работа с пациентом. Встречаются случаи патомимии в процессе тестирования.

При получении положительного результата ПДТ мы можем говорить только о ЛГ, т. к. определить механизм реакции не представляется возможным.

ПДТ рекомендуется проводить не ранее чем через 4 нед. после перенесенной реакции, однако четких рекомендаций на этот счет нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что пациенты с ЛГ — это особый контингент больных, при обследовании которых необходим скрупулезный сбор фармакологического анамнеза. При направлении таких пациентов к аллергологу-иммунологу в заключении необходимо указать ЛС, которые показаны для применения у данного пациента, поскольку проведение тестирования со всеми фармакологическими препаратами без учета показаний к их применению нецелесообразно. Если в процессе лечения у пациента отмечена реакция, то в медицинской документации необходимо фиксировать препараты, которые применялись на момент ее развития и после; ЛС, применяемое для купирования; клинические проявления реакции и т. п. После этого аллерголог-иммунолог определяет показания к тестированию, выбор методов обследования. Важно то, что тестирование *in vivo* сопровождается определенными рисками развития реакции в процессе обследования. Тесты *in vitro* безопасны, но при этом, к сожалению, как правило, неинформативны, что осложняет обследование пациентов с ЛА. Хочется верить, что в дальнейшем в нашем арсенале будут информативные, но при этом безопасные тесты для диагностики ЛА.

Литература

1. Лекарственная аллергия: Методические рекомендации для врачей / под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. М., 2012. 73 с. [Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachej / pod red. akad. RAN i RAMN R. M. Khaitova. M., 2012. 73 s. (in Russian)].
2. Simons R., Arduoso L., Bilo B. et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis // WAO Position Paper. 2011. Vol. 4 (2). P. 13–36. doi: 10.1097/wox.0b013e318211496c.
3. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126 (3). P. 477–480. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
4. Thong B. Y., Mirakian R., Castells M. et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity // WAO Journal. 2011. Vol. 4. P. 257–270. doi:10.1097/WOX.0b013e31823dc02c.
5. Ebo D., Laysen J., Mayorga C. et al. The *in vitro* diagnosis of drug allergy: status and perspectives // Allergy. 2011. Vol. 66 (10). P. 1275–1286. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
6. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y. et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption // Allergy. 2007. Vol. 62 (12). P. 1439–1444. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01553.x.
7. Nyfeler B., Pichler W. J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity // Clin. Exp. Allergy. 1997. Vol. 27. P. 175–181. doi: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00690.x.

8. Pichler W.J., Tilch J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2004. Vol. 59 (8). P. 809–820. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.
9. Elzagallaai A. A., Knowles S.R., Rieder M.J. et al. In vitro testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review // *Mol Diagn Ther*. 2009. Vol. 13 (5). P. 313–330. doi: 10.1007/bf03256336.
10. Schnyder B., Pichler W.J. Skin and laboratory tests in amoxicillin and penicillin-induced morbilliform skin eruption // *Clin. Exp. Allergy*. 2000. Vol. 30 (4). P. 590–595. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00787.x.
11. Beeler A., Pichler W.J. In vitro Tests of T-Cell-Mediated Drug Hypersensitivity. Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007. P. 380–390. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01516.x.
12. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W.J. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy // *Clin. Exp. Allergy*. 2011. Vol. 41 (4). P. 461–470. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03701.x.
13. Halevy S., Cohen A.D., Grossman N. Clinical implications of in vitro drug-induced interferon gamma release from peripheral blood lymphocytes in cutaneous adverse drug reaction // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2005. Vol. 52 (2). P. 254–261. doi:10.1016/j.jaad.2004.05.006.
14. Naisbitt D.J., Farrell J., Wong G. et al. Characterizations of drug-specific T-cell in lamotrigine hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003. Vol. 111 (6). P. 1393–1403. doi:10.1067/mai.2003.1507.
15. Khalil G., EL-Sabban M., Al-Ghadban S. et al. Cytokine expression profile of sensitized human T lymphocytes following in vitro stimulation with amoxicillin // *Eur. Cytokin. Netw*. 2008. Vol. 19 (3). P. 131–141. doi: 10.1684/ecn.2008.0132.
16. Lochmatter P., Beeler A., Kawabata T.T. et al. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN- γ in patients with delayed-type drug hypersensitivity // *Allergy*. 2009. Vol. 64 (9). P. 1269–1278. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01985.x.
17. Yawalkar N., Egli Y., Hari Y. et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions // *Clin. Exp. Allergy*. 2000. Vol. 30 (6). P. 847–855. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00847.x.
18. Hari Y., Frutig-Schnyder K., Hurni M. et al. T-cell involvement in cutaneous drug eruptions // *Clin. Exp. Allergy*. 2001. Vol. 31. P. 1398–1408. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01164.x.
19. Mallal S., Nolan D., Witt C. et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir // *Lancet*. 2002. (359). P. 727–732. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07873-X.
20. Tassaneeyakul W., Jantararungtong T., Chen P. et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population // *Pharmacogenet. Genomics*. 2009. Vol. 19. P. 704–709. doi: 10.1097/fpc.0b013e328330a3b8.
21. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B. et al. HLA-B*5801 allele as genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 4134–4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102.
22. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M. et al. HLA-B locus in Japanese patients treated with anti-epileptic and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Pharmacogenomics J*. 2008. Vol. 9. P. 1617–1622. doi: 10.2217/14622416.9.11.1617.
23. Lonjou C., Thomas L., Borot N. et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters // *Pharmacogenomics J*. 2006. Vol. 6. P. 265–268. doi: 10.1038/sj.tpg.6500356.
24. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S. et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome // *Nature*. 2004. Vol. 428. P. 486. doi: 10.1038/428486a.
25. Locharearnkul C., Loplumert J., Limotai C. et al. Carbamazepin and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with the HLA-B*1502 allele in a Thai population // *Epilepsia*. 2008. Vol. 49. P. 2087–2091. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x.
26. Metha T.Y., Prajapati L.M., Mittal B. et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2009. Vol. 75. P. 579–582. doi: 10.4103/0378-6323.57718.
27. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 64. P. 1134–1143. doi:10.3410/f.9454964.10254054.
28. Demoly P., Adkinson N., Brockow K. et al. International consensus on drug allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 420–437. doi: 10.1111/all.12350.
29. Romano A., Viola M., Mondino C. et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests // *In Arch. Allergy Immunol*. 2002. Vol. 129. P. 169–174. doi:10.1159/000065876.
30. Lammintausta K., Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity // *Br. J. Dermatol*. 2005. Vol. 152 (5). P. 968–974. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06429.x.
31. Macias E., Ruiz A., Moreno E. et al. Usefulness of interdermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol // *Allergy*. 2007. Vol. 62 (12). P. 1462–1464. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01487.x.
32. Brockow K., Romano A., Aberer W. et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media — a European multicenter study // *Allergy*. 2009. Vol. 64 (2). P. 234–241. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x.
33. Brockow K., Romano A., Blanca M. et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2002. Vol. 57. P. 45–51. doi: 10.1046/j.0105-4538.2001.00001.x-i8.
34. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations // *Allergy*. 2003. Vol. 58 (9). P. 854–863. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x.

06 сентября 2018

XXVII Научно-практическая конференция ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Научное общество гастроэнтерологов России
ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» УД Президента РФ



АККРЕДИТОВАНО

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер. 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы

Антигистаминные препараты в терапии хронической крапивницы

Профессор Н.М. Ненашева

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Крапивница имеет большое медико-социальное значение вследствие высокой распространенности. У 15–23% взрослых в течение жизни случается по крайней мере один эпизод острой крапивницы, а распространенность хронической крапивницы (ХК) варьирует от 0,5 до 5%. Заболевание часто возникает в трудоспособном возрасте и приводит к выраженному снижению качества жизни пациента. Тучные клетки — ключевые клетки в патогенезе крапивницы, они экспрессируют множество рецепторов, активация которых приводит к дегрануляции клетки и высвобождению множества медиаторов, главным из которых в отношении крапивницы является гистамин. Многие симптомы крапивницы опосредуются действиями гистамина на H1-рецепторы, и длительное непрерывное лечение H1-антигистаминными препаратами (H1-АГП) целесообразно при ХК. Основным принципом фармакологического лечения ХК является контроль или полная редукция симптомов. Современные АГП 2-го поколения в лицензированных дозах — это лечение 1-й линии при ХК, а терапия высокими дозами H1-АГП 2-го поколения — 2-я линия. Одним из АГП, наиболее полно удовлетворяющих требованиям эффективности и безопасности, является левоцетиризин. Фармакологические и клинические исследования демонстрируют быстрое наступление эффекта и продолжительное терапевтическое действие препарата.

Ключевые слова: крапивница, волдырь, ангиоотек, тучные клетки, антигистаминные препараты, левоцетиризин, Allerway.

Для цитирования: Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты в терапии хронической крапивницы // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 33–38.

ABSTRACT

Antihistamines in the treatment of chronic urticaria
N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Urticaria has a large medical and social significance due to its high prevalence. In 15–23% of adults in the stream of life there is at least one episode of acute urticaria, and the prevalence of chronic urticaria (CU) varies from 0.5 to 5%. Incidence of the urticaria often comes in working age and patients note a marked decrease in quality of life. Mast cells are key cells in pathogenesis of the urticaria, they express a variety of receptors, activation of which leads to cell degranulation and release of a multitude of mediators, the main one, with respect to the urticaria, is histamine. Many symptoms of the urticaria are mediated by an action of the histamine on H1-receptors, and prolonged continuous treatment with H1-antihistamines (H1-AH) is advisable in the treatment of CU. The main principle of pharmacological treatment of the CU is control or complete reduction of symptoms. Modern H1-AH of 2nd generation in licensed doses is a first-line treatment for the CU, but therapy with high doses of the H1-AH of 2nd generation is a second line. One of the H1-AH, most fully satisfying requirements for efficiency and safety, is levocetirizine. Pharmacological and clinical studies demonstrate a rapid onset of effect and a prolonged therapeutic action of the drug.

Key words: urticaria, blister, angioedema, mast cells, antihistamines, levocetirizine, Allerway.

For citation: N.M. Nenasheva. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria // RMJ. 2018. № 8(1). P. 33–38.

Крапивница (лат. *Urtica* — крапива) — заболевание, проявляющееся уртикарными, волдырными элементами на коже, аналогичными таковым после ожога крапивой. Основу волдыря составляет ограниченный отек поверхностных слоев дермы. Волдырь обычно бледно-розового цвета с покраснением по периферии, сопровождается интенсивным зудом и разрешается в течение 24 ч, как правило, без каких-либо следов. У некоторых пациентов крапивница сопровождается развитием ангиоотеков, характеризующихся внезапным началом, распространением на нижние слои дермы и подкожный слой с быстрым вовлечением подслизистой мембраны, при этом иногда боль превалирует над зудом. Ангиоотек разрешается медленнее, чем волдырь — до 72 ч.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ

Медико-социальное значение крапивницы определяется ее высокой распространенностью, особенно острой формы. У 15–23% взрослых отмечается по крайней мере один эпизод острой крапивницы в течение жизни [1–3], а распространенность хронической крапивницы (ХК) варьирует, по данным разных исследований, от 0,5 до 5% [1, 4, 5]. Заболеваемость крапивницей наиболее часто отмечается в трудоспособном возрасте, ухудшая качество жизни (КЖ). Ряд исследований показывает, что влияние на КЖ у пациентов с ХК сходно и даже хуже, чем при других кожных заболеваниях, включая псориаз и атопический дерматит [6]. Пациенты часто страдают от тяжелого зуда, усталости, снижается качество сна, активной деятельности [7, 8]. Результаты меж-

дународного исследования [9] по количественной оценке экономического, социального, гуманистического бремени заболевания у 673 взрослых пациентов с неадекватно контролируемой ХК, имеющей среднетяжелое и тяжелое течение (50%) с сохранением симптомов в течение ≥ 12 мес., несмотря на стандартное лечение [10], развитием ангиоотечек (66%), свидетельствуют о влиянии заболевания на развитие тревожных и депрессивных расстройств, нарушение сна (рис. 1), снижение КЖ, ежедневной активности, производительности труда. Исследование показало, что ХК имеет высокое социально-экономическое значение за счет прямых и непрямых затрат.

Классификация и патофизиология крапивницы

Спектр клинических проявлений разных типов крапивницы очень широк. Два (или более) разных подтипа крапивницы могут сосуществовать у одного и того же пациента. Острая спонтанная крапивница определяется как появление спонтанных волдырей, ангиоотечек или того и другого в течение менее 6 нед. [11]. Крапивница, продолжающаяся более 6 нед., считается хронической. Существуют разные типы ХК, представленные в таблице 1 [12].

Во всех международных и национальных рекомендациях подчеркивается, что уртикарный васкулит, макуло-папулезный кожный мастоцитоз (ранее называемый пигментной крапивницей), аутовоспалительные синдромы (например, криопирин-ассоциированные периодические синдромы или синдром Шнитцлера), не связанный с активацией тучных клеток (ТК) ангиоотек (например, обусловленный брадикинином) и другие заболевания и синдромы, которые могут начинаться с развития кожных волдырей и/или ангиоотечек, не считаются подтипами крапивницы из-за их явно различных патофизиологических механизмов [11–13].

ТК и, возможно, базофилы — ключевые клетки в патогенезе крапивницы. Гистамин и другие медиаторы, такие как фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и цитокины, высвобождаемые из активированных ТК кожи, приводят к активации сенсорных нервных окончаний, вазодилатации и экстравазации плазмы, а также к привлечению других клеток в кожу. Эти эффекты и приводят к уртикарным высыпаниям и зуду. Сигналы, активирующие ТК, гетерогенны и разнообразны. ТК экспрессируют множество рецепто-

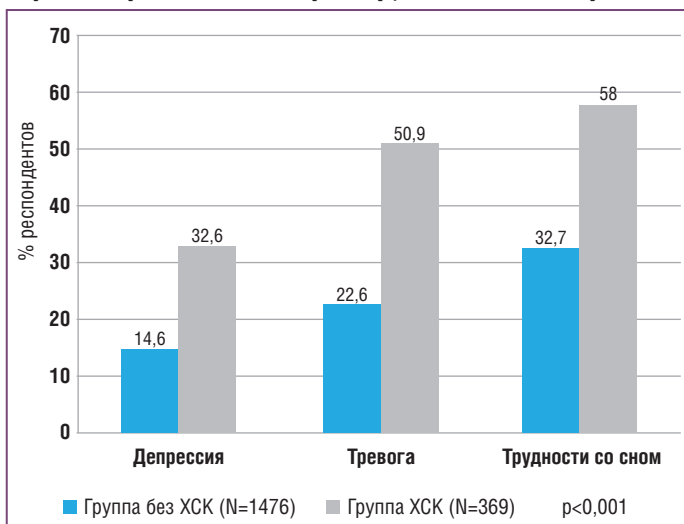


Рис. 1. Влияние хронической спонтанной крапивницы (ХСК) на психологическое состояние (адаптировано из [9])

Таблица 1. Подтипы хронической крапивницы

Хроническая спонтанная крапивница	Хроническая индуцированная крапивница
Спонтанное появление волдырей, ангиоотечек или того и другого ≥ 6 нед. вследствие известных или неизвестных причин	Симптоматический дермографизм Холодовая крапивница Замедленная крапивница от давления Солнечная крапивница Тепловая крапивница Вибрационный ангиоотек Холинергическая крапивница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

ров (к хемокинам, простагландинам, иммуноглобулинам и др.), активация которых приводит к дегрануляции клетки. Исследования свидетельствуют, что ключевой рецептор ТК при ХСК — FcεRI — высокоаффинный рецептор к иммуноглобулину E [14–16]. Перекрестное связывание этих рецепторов на поверхности клетки приводит к ее активации и высвобождению из нее медиаторов, главным из которых в отношении крапивницы является гистамин (рис. 2). Гистологически волдыри характеризуются отеком верхнего и среднего слоев дермы, с дилатацией и усиленной проницаемостью посткапиллярных венул, а также лимфатических сосудов верхнего слоя дермы, приводящими к проникновению сыворотки в ткань. При ангиоотеке подобные изменения происходят главным образом в нижнем слое дермы и подкожной клетчатке. Кожа пациента, страдающего крапивницей, практически всегда характеризуется повышенной экспрессией эндотелиальными клетками молекул адгезии, нейропептидов и факторов роста. Возникает смешанный воспалительный периваскулярный инфильтрат разной интенсивности, состоящий из нейтрофилов с или без эозинофилов, базофилов, макрофагов и Т-клеток, но без некроза сосудов, что является признаком уртикарного васкулита [17, 18]. Следует отметить, что эти изменения специфичны не только для крапивницы и могут встречаться при других воспалительных кожных заболеваниях, поэтому необходим поиск более конкретных гистологических биомаркеров для разных подтипов крапивницы и для ее дифференциальной диагностики от других заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями.

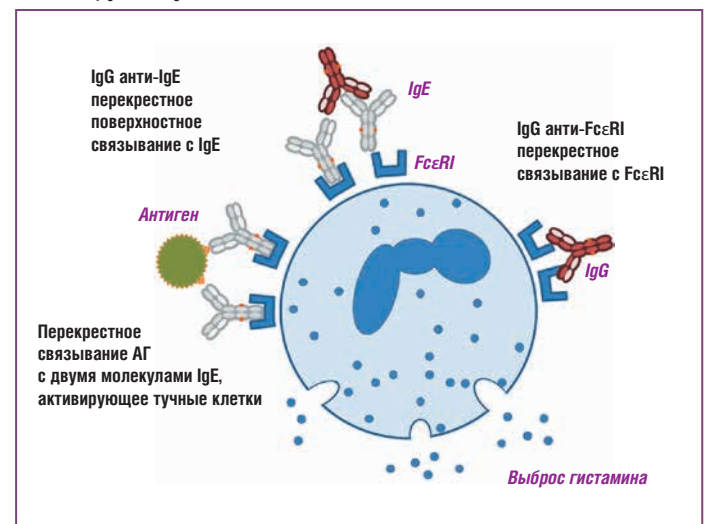


Рис. 2. Механизмы активации тучной клетки при ХСК: аутоиммунный, аллергический или идиопатический

Диагностика крапивницы

Диагностика крапивницы не требует особых методов исследования, включая лабораторные тесты, в отличие от диагностики причин крапивницы. С учетом гетерогенности крапивницы обследование следует начинать с детального сбора анамнеза, физикального исследования, используя основные лабораторные методы, позволяющие исключить тяжелые системные заболевания. Иногда специальные провокационные пробы, например, диета, содержащая биогенные амины или гистаминолибераторы, и лабораторные тесты помогают выявить причины ХСК, однако они малоинформативны при физических и других типах крапивницы, вызванных внешними факторами. Расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение причины крапивницы, обосновано у пациентов с длительно сохраняющейся, тяжелой и/или персистирующей ХК. Причиной могут быть заболевания и состояния, часто ассоциированные с ХК: аутоиммунные заболевания (например, аутоиммунный тиреоидит), вирусные инфекции (гепатит А и В, норовирус и парвовирус В19 и др.), бактериальные инфекции (например, заболевания желудочно-кишечного тракта, вызванные *Helicobacter pylori*, *Yersinia spp.*), паразитарные инвазии (*Giardia lamblia*, *Anisakis simplex*, *Entamoeba spp.*, *Blastocystis spp.*), неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс-эзофагит, холецистит), неаллергическая пищевая гиперчувствительность или атопия (редко).

Эксперты Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), так же как и эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), не рекомендуют проводить интенсивное скрининговое обследование всех пациентов с крапивницей для выявления причин заболевания [12, 13]. Не рекомендуется проводить обследование в случае острой крапивницы, за исключением случаев указания в анамнезе на провоцирующий фактор. В 95% случаев острая крапивница самостоятельно купируется в течение 2-х нед. и довольно эффективно лечится антигистаминными препаратами (АГП). В тяжелых случаях может потребоваться применение короткого курса глюкокортикостероидов (ГКС). Обследование при ХК показано для выявления причины заболевания. В случае ХСК рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования (клинический анализ крови и определение уровня С-реактивного белка). Спектр диагностических мероприятий при ХК, кроме рутинных методов обследования, определяется анамнезом пациента и конкретной клинической ситуацией. Он может включать: тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, *Helicobacter pylori*), паразитарной инвазии; атопии; гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; определение уровня триптазы; D-димер; антинуклеарные антитела; С3/С4-компоненты комплемента; белковые фракции; кожная биопсия [12, 13].

В настоящее время единственными доступными скрининговыми тестами для диагностики ХСК являются кожный тест с аутологичной сывороткой (АСКТ) и тесты активации базофилов (БАТ). АСКТ является неспецифическим скрининговым тестом, который оценивает присутствие сывороточных гистамин-высвобождающих факторов любого типа, а не только гистамин-высвобождающих аутоантител. Существует специальная статья ЕААСИ по методике выполнения АСКТ [19, 20]. БАТ оценивает высвобождение гистамина или повышение активности маркеров активации

донорских базофилов в ответ на стимуляцию сывороткой пациента с ХСК. БАТ может помочь диагностировать аутоиммунную крапивницу [21]. Кроме того, БАТ можно использовать в качестве маркера для оценки ответа на циклоспорин или омализумаб [22, 23].

Оценка активности хронической крапивницы

Для оценки активности ХК существует валидизированный инструмент — шкала активности крапивницы (UAS 7). UAS 7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней (табл. 2). Эта оценка удобна для пациента и врача и позволяет объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию. Для пациентов с ангиоотеками также разработана и валидизирована шкала активности ангиоотеков (AAS) [24]. При индуцированной ХК необходимо определить порог провоцирующего фактора для оценки активности болезни, например, критической температуры и длительности стимуляции при холодной провокации у больных с холодной крапивницей. Эти пороговые значения позволяют пациентам и лечащим врачам оценивать активность болезни и ответ на лечение.

Лечение хронической крапивницы

Цель терапии ХК — лечить болезнь, пока она не исчезнет. Основные принципы терапии ХК:

- выявление и устранение основных причин;
- избегание провоцирующих факторов;
- индукция толерантности и/или
- использование фармакологического лечения для предотвращения высвобождения медиаторов ТК и/или их эффектов [12, 13].

Основным принципом фармакологического лечения ХК является контроль или полная редукция симптомов. Другим общим принципом фармакотерапии является использование препарата столько, сколько необходимо, и при этом как можно меньше. Это может означать увеличение или уменьшение объема терапии в соответствии с алгоритмом терапии ХК (рис. 3) [12]. Таким образом, степень и выбор лекарственного средства могут варьироваться в зависимости от заболевания пациента.

Основной вариант терапии ХК, направленной на облегчение симптомов, заключается в уменьшении влияния медиаторов ТК, таких как гистамин, ФАТ и др., на органы-мишени. Многие симптомы крапивницы опосредуются в первую очередь действиями гистамина на H1-рецепторы,

Таблица 2. Шкала оценки активности крапивницы за 7 дней (UAS 7)

Балл	Волдыри (степень проявлений)	Зуд (степень проявлений)
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей / 24 ч)	Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Средняя (20–50 волдырей / 24 ч)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Интенсивная (>50 волдырей / 24 ч или большие сливающиеся волдыри)	Интенсивная (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и сон)

Сумма баллов за сутки – от 0 до 6, за неделю – максимум 42 балла.

расположенные на эндотелиальных клетках (волдырь) и сенсорных нервных окончаниях (кожный зуд).

Длительное непрерывное применение H1-антигистаминных препаратов (H1-АГП) имеет важное значение для лечения ХК. О необходимости непрерывного применения H1-АГП при ХК свидетельствуют не только результаты клинических исследований [25, 26], но и особенности механизма действия этих препаратов, т. к. они являются обратными агонистами с преимущественным сродством к неактивному состоянию H1-гистаминового рецептора и стабилизируют его в этом конформационном состоянии, сдвигая равновесие в неактивное состояние. Кроме гистамина в формировании заболевания могут быть задействованы и другие медиаторы ТК (ФАТ, лейкотриены, цитокины), и может наблюдаться выраженный клеточный инфильтрат, включающий базофилы, лимфоциты и эозинофилы [27]. В этом случае кожные высыпания будут скорее полностью отвечать на короткий курс ГКС и быть относительно устойчивыми к H1-АГП.

Эти общие положения, касающиеся фармакотерапии (непрерывное каждодневное применение H1-АГП), относятся ко всем формам острой крапивницы и ХК. Однако разница между спонтанной крапивницей и индуцированной заключается в том, что при некоторых формах физической крапивницы, например, холодовой, вместо непрерывного лечения применение H1-АГП по требованию может быть полезно. Если, например, пациент знает о возможном воздействии причинного фактора (таком, как ожидаемое холодное воздействие при купании летом), то приема H1-АГП за 2 ч до контакта может быть вполне достаточно для предотвращения развития симптомов.

Роль антигистаминных препаратов в лечении крапивницы

АГП применяются для лечения крапивницы с 1950-х гг. Существуют две группы АГП: 1-го поколения (седативные) и 2-го поколения (неседативные). Использование АГП 1-го поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, хифенадин и др.) ограничивается их побочными эффектами: выраженным седативным действием, холинергическим, адре-

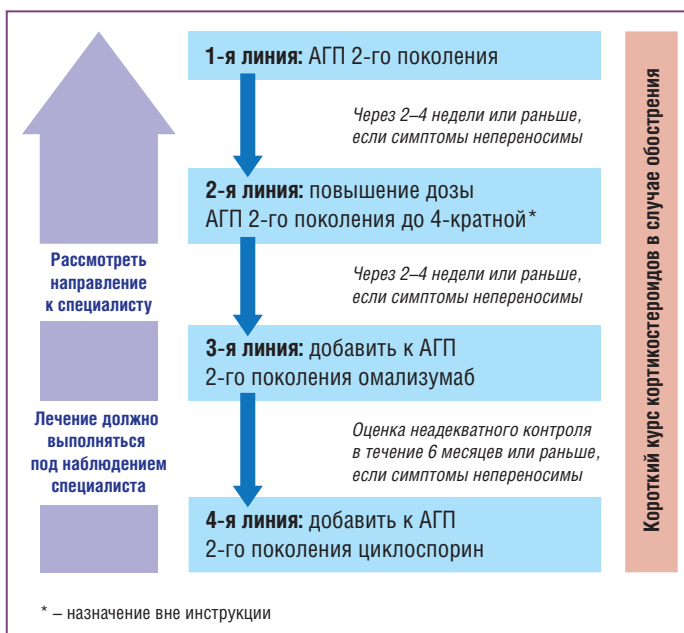


Рис. 3. Алгоритм лечения хронической крапивницы (адаптировано из [12])

нергическим эффектами, коротким периодом действия, быстрым развитием тахифилаксии. АГП 2-го поколения (цетиризин, эбастин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин, рупатадин, биластин) являются высокоселективными блокаторами H1-рецепторов, оказывающими выраженный антиаллергический эффект, не вызывающими тахифилаксии, не имеющими клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами. Противогистаминное действие этих препаратов проявляется быстро (в течение 30–60 мин) и длится до 24 ч, что дает возможность применять их 1 р./сут. АГП 2-го поколения практически лишены или обладают незначительным седативным действием, которое не отличается от эффекта плацебо, они практически не влияют на холинергические и адренергические рецепторы. Эти препараты высокоэффективны в отношении купирования таких симптомов крапивницы, как зуд, волдыри, покраснение и отек. В экспериментальных исследованиях было показано, что спектр их фармакологической активности не ограничивается лишь связыванием с H1-гистаминовыми рецепторами — они подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1 и P-селектина) и некоторых цитокинов (интерлейкины (ИЛ) -4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Все эти данные позволяют предполагать у современных АГП противовоспалительный эффект.

Современные АГП 2-го поколения следует рассматривать как терапию первой линии в симптоматическом лечении крапивницы (рис. 3) вследствие их эффективности и хорошего профиля безопасности. Вместе с тем на сегодняшний день отсутствуют хорошо разработанные клинические исследования, сравнивающие эффективность и безопасность современных H1-АГП в терапии крапивницы. Существуют исследования, показывающие преимущества более высокой дозы H1-АГП 2-го поколения у пациентов с ХК [28–30], подтверждающие результаты ранее проведенных исследований, в которых пришли к такому же выводу, используя АГП 1-го поколения [31, 32]. Указанное преимущество подтверждено в исследованиях, в которых применяли АГП 2-го поколения в дозах, в 4 раза превышающих рекомендованные дозы [28, 29, 33–36]. Таким образом, исследования показывают, что большинство пациентов с ХК, не отвечающих на стандартные дозы, получают облегчение симптомов от высоких доз указанных препаратов. Терапия современными АГП 2-го поколения лицензированными дозами — это лечение 1-й линии при ХК, а терапия высокими дозами — 2-я линия (рис. 3) [12].

Недавний метаанализ по оценке эффективности повышенных доз АГП в терапии ХСК показал, что по крайней мере 40% больных достигают контроля над симптомами крапивницы в результате лечения стандартными дозами H1-АГП, 60% пациентов — в результате увеличения доз АГП [37].

Одним из препаратов, наиболее полно удовлетворяющих необходимым требованиям, является **левоцетиризин**. Фармакологические и клинические исследования демонстрируют быстрое наступление эффекта и продолжительное терапевтическое действие препарата. Малый объем распределения левоцетиризина приводит к повышению эффективности (более длительный контакт с H1-рецепторами) и безопасности вследствие меньшей проницаемости через гематоэнцефалический барьер. Препарат подвергается минимальному печеночному метаболизму без участия ферментов системы цитохрома P450. Одновременно



АЛЛЕРВЭЙ

левоцетиризин

ИННОВАЦИОННЫЙ
ПРЕПАРАТ
ОТ АЛЛЕРГИИ ПО
ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



Блокирует 90%
гистаминовых
рецепторов^{1,2}



Начало
действия через
12 минут³



Безопасный
длительный
прием⁴



1 таблетка
стойкий эффект
на 24 часа^{1,2,5}

Per. №ЛП-004008 от 07.12.2016г



10 таблеток



30 таблеток
выгодно
для длительного
применения

1. Gillard M, Christophe B, Wels B et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res* 2003; 52 (Suppl. 1): S49-50. 2. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine in humans. *Fundam Clin Pharmacology* 2004; 18 (4): 399-411. 3. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *РМЖ* 2016; 811-6. 4. Rogkakou et al. Persistent Allergic Rhinitis and XPERT Study. *WAO Journal* 2011; 4: S32-S36. 5. Инструкция по применению препарата Аллервэй. Per. №ЛП-004008.

левоцетиризин имеет высокую аффинность и селективность к H1-рецепторам.

Примером эффективности левоцетиризина в стандартных и повышенных дозах может служить двойное слепое исследование, проведенное у взрослых (19–67 лет) больных ХК, которые были рандомизированы в группы (40/40), получающие лечение левоцетиризином или дезлоратадином [38]. По условию протокола, лечение начинали со стандартных доз 5 мг, далее в случае отсутствия эффекта доза повышалась еженедельно вначале до 10, а затем до 20 мг. В случае отсутствия эффекта при приеме 20 мг пациента переводили на 20 мг другого препарата. Как видно из рисунка 4, большее число больных ХК ответили на терапию левоцетиризином (по сравнению с количеством ответивших на терапию дезлоратадином) как в стандартных, так и в повышенных дозах. Авторы исследования отметили, что повышение доз АГП 2-го поколения не сопровождалось увеличением нежелательных побочных эффектов, в частности, сонливости.

В другом двойном слепом рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали левоцетиризин и дезлоратадин — их способность ингибировать вызванный аллергеном волдырь и гиперемия (при кожной пробе) у 18 пациентов с аллергией [39]. Этот подход имитирует ситуацию *in vivo*, т. к. в ответ на воздействие аллергена происходят дегрануляция тучных клеток и высвобождение многочисленных вазоактивных и провоспалительных медиаторов в дополнение к гистамину. Ответ оценивался через 1,5 ч, 4 ч, 7 ч, 12 ч и 24 ч после применения в соответствующих терапевтических дозах (5 мг). По сравнению с плацебо оба антигистаминных препарата значительно ингибировали вызванные аллергеном волдыри и гиперемия. Однако левоцетиризин проявил более выраженный эффект и имел более быстрое начало действия, скорее всего, вследствие его более высокой оккупации H1-рецепторов. Действительно, занятость H1-рецепторов влияет на антигистаминную активность препарата больше, чем аффинность или период полужизни в плазме. Важным наблюдением в этом исследовании явилось постоянство активности левоцетиризина в отношении ингибирования

симптомов у всех пациентов, тогда как дезлоратадин проявил эффект не у всех пациентов. Это важно для аллерголога-иммунолога, поскольку указывает на то, что у большинства (если не у всех) пациентов, вероятно, уменьшится выраженность симптомов при приеме левоцетиризина.

Еще одно открытое исследование выполнено у 113 пациентов с ХК, получавших последовательно увеличивающиеся дозы левоцетиризина (5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг/сут) каждую неделю до достижения полного контроля симптомов или дозы 20 мг/сут [40]. Для оценки ответа на лечение использованы UAS 7, опросник качества жизни (CU-Q2oL) и глобальная оценка пациентов. В результате у 21 (18,58%) пациента симптомы исчезли при приеме стандартной дозы левоцетиризина 5 мг/сут, а у 50 пациентов потребовалось применение более высоких доз левоцетиризина для полного контроля: 29/92 (31,52%), 6/63 (9,52%) и 15/57 (26,31%) на 10 мг, 15 мг и 20 мг/сут соответственно. Доля пациентов с улучшением >75% возросла с увеличением дозы левоцетиризина: 26,54%, 53,98%, 60,17% и 69,91% с 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг/сут соответственно. Последовательное увеличение дозы левоцетиризина приводило к постепенному улучшению как контроля крапивницы, так и КЖ без значительного увеличения сонливости.

Таким образом, результаты исследований, а также опыт реальной клинической практики свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости левоцетиризина как в стандартных, так и в повышенных дозах у больных ХК.

Недавно на отечественном фармрынке появился дженерик левоцетиризина под торговым названием **Аллервэй** (производства компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия). Аллервэй доказал свою биоэквивалентность оригинальному препарату и рекомендован к применению у детей с 6 лет, подростков и взрослых для лечения симптомов крапивницы, других аллергических дерматозов, а также аллергического ринита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХК является обременительным заболеванием как в медицинском, так и в социальном отношении. Современная цель терапии ХК — достижение полного контроля симптомов, т. е. избавление пациента от кожных высыпаний и зуда. H1-АГП 2-го поколения являются препаратами первого выбора при крапивнице. Левоцетиризин, так же как и другие H1-АГП 2-го поколения, рекомендуется применять превентивно, т. е. в режиме ежедневного приема до развития стойкого улучшения — контроля симптомов ХК. Начинать терапию следует со стандартных доз. Пациентам, которые не отвечают на стандартные дозы H1-АГП 2-го поколения в течение 2-х нед., целесообразно рассмотреть повышение дозы в 2–4 раза. Учитывая, что высокие дозы H1-АГП 2-го поколения не зарегистрированы в инструкции по применению препаратов, следует к каждому назначению таковых подходить индивидуально, принимая решение коллегиально с участием врача-эксперта в области лечения крапивницы и заведующего отделением и обязательно разъяснять пациенту целесообразность данной терапии. При отсутствии эффекта от применения высоких доз H1-АГП 2-го поколения целесообразно рассмотреть добавление омализумаба. При любой терапии ХК следует проверять развитие спонтанной ремиссии (в отсутствие симптомов на фоне лечения), временно отменяя фармакотерапию.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

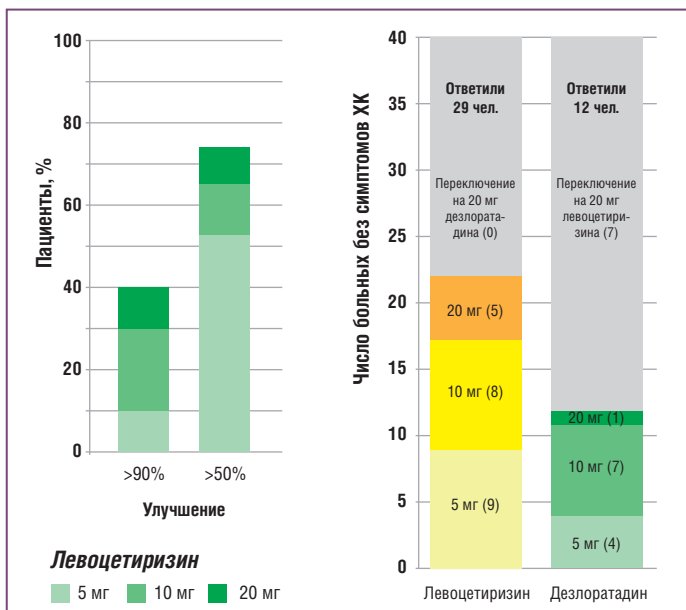


Рис. 4. Эффективность стандартных и повышенных доз H1-АГП (левоцетиризина и дезлоратадина) у больных хронической крапивницей (адаптировано из [38])

Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии

Р.В. Щубелко¹, к.м.н. И.Н. Зуйкова², профессор А.Е. Шульженко²

¹АО «К+31», Москва

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции. После первичного инфицирования вирусы герпес-группы переходят в латентное состояние и пожизненно персистируют в организме. При неблагоприятных условиях и снижении местного или системного иммунитета может происходить реактивация инфекции, что обуславливает развитие воспаления чаще всего на местном уровне. Разнообразие клинических форм герпесвирусных инфекций постоянно поддерживает научный интерес как в области изучения их патофизиологии, так и в области поиска эффективной противовирусной терапии. Особенно актуально это для β- и γ-герпесвирусов, т. к. группа α-герпесвирусов изучена достаточно хорошо.

Цель исследования: определить эффективность валацикловира в отношении репликации вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), цитомегаловируса (ЦМВ) в ротоглотке у часто болеющих взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП).

Материал и методы: нами амбулаторно обследованы 80 пациентов с частыми рецидивами хронических воспалительных заболеваний ВДП. Всем пациентам проводились микробиологическое исследование мазков из ротоглотки и оценка вирусной нагрузки в смешанной слюне и цельной крови вне периода обострения. Пациенты получали терапию валацикловиrom по схеме 500 мг 3 р./сут в течение 14 дней. Контроль вирусной нагрузки в биоматериале проводился после окончания лечения.

Результаты и обсуждение: микробный пейзаж ротоглотки часто болеющих взрослых вне периода обострения представлен преимущественно нормальной или условно-патогенной микрофлорой. В смешанной слюне обнаруживалась ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, но не ЦМВ. При этом в образцах крови указанных пациентов ДНК вирусов герпесгруппы не выявлялась. Применение валацикловира в дозе 500 мг 3 р./сут достоверно снижает репликацию ВЭБ в ротоглотке у часто болеющих взрослых.

Выводы: целесообразно провести дальнейшие исследования по определению режима дозирования и оценке клинической эффективности ациклических нуклеозидов в лечении ВЭБ-инфекции.

Ключевые слова: герпесвирусы, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека, цитомегаловирус, часто болеющие взрослые, вирусная нагрузка, валацикловир.

Для цитирования: Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии // PMЖ. 2018. № 8(1). С. 39–45.

ABSTRACT

Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy

R.V. Shubelko¹, I.N. Zuykova², A.E. Shulzhenko²

¹JSC «K+31», Moscow

²“National Research Center – Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Herpesviruses are widely spread among the human population. After the primary infection, the herpesviruses become latent and persistent in the human body for life. Adverse conditions and a low local or systemic immunity may reactivate the infection, which causes the inflammation, usually at the local level. The variety of clinical forms of herpesviruses infections constantly supports scientific interest both in the field of studying their pathophysiology and in the search for effective antiviral therapy. This is especially important for β- and γ-herpesviruses, since the α-herpesvirus group has been studied rather well.

Aim: to determine the efficacy of valacyclovir for replication of the Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus type 6 (HHV-6), cytomegalovirus (CMV) in the oropharynx in frequently ill adults with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

Patients and Methods: 80 patients with frequent recurrences of chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract were examined outpatiently. All patients underwent microbiological examination of swabs from the oropharynx and the viral load in mixed saliva and whole blood not in exacerbation period was assessed. Patients received valacyclovir therapy according to the scheme 500 mg x 3 times a day for 14 days. Control of viral load in the biomaterial was carried out after the end of treatment.

Results and Discussion: out of the period of exacerbation the oropharynx microflora in frequently ill adults is represented mainly by a normal or conditionally pathogenic microflora. EBV DNA, HHV-6, but not CMV DNA, were detected in the mixed saliva. The DNA of the herpesvirus was not detected in the blood samples of these patients. The use of valacyclovir in a dose of 500 mg 3 times a day significantly reduces the replication of EBV in the oropharynx in frequently ill adults.

Conclusions: *it is advisable to conduct further studies to determine the dosage regimen and evaluate the clinical efficacy of acyclic nucleosides in the treatment of EBV infection.*

Key words: *herpes viruses, Epstein-Barr virus, human herpes virus, cytomegalovirus, frequently ill adults, viral load, valacyclovir.*

For citation: *Shubelko R.V., Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy //RMJ. 2018. № 8(1). P. 39–45.*

ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции и обладают большим разнообразием клинических проявлений, поражая различные органы и ткани. В настоящее время известно 8 видов герпесвирусов человека, разделенных на 3 группы: α -герпесвирусы — вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1, -2), вирус ветряной оспы (ВВО), β -герпесвирусы: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), ВГЧ-7 и γ -герпесвирусы: вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и ВГЧ-8 [1, 2].

По данным ВОЗ, около 90% населения земного шара инфицированы одним или несколькими видами герпесвирусов. Первичное инфицирование, как правило, происходит в детском возрасте, после чего вирусы герпесгруппы переходят в латентное состояние, которое характеризуется отсутствием вирусной репликации и экспрессией вирусных белков. Реактивация герпесвирусов из латентной формы происходит на фоне транзиторных (инфекция, неблагоприятные факторы внешней среды, психоэмоциональные перегрузки, эндокринные нарушения и др.) или стойких (первичные или вторичные иммунодефициты, иммуносупрессивная терапия) иммунодефицитных состояний.

Распространенность герпесвирусов в мире и широкий клинический полиморфизм потенцируют проведение большого количества исследований в области изучения патофизиологии и иммунобиологии этой инфекции, а также поиск эффективной противовирусной терапии [1–3].

В своей практической деятельности врачи многих специальностей, в т. ч. и иммунологи, встречаются с заболеваниями, вызванными ВПГ 1 и 2 типа (лабиальный и генитальный герпес), ВВО (ветряная оспа, опоясывающий лишай), для которых разработаны и стандартизированы методы диагностики и терапии. Однако патофизиология и патоморфология хронических герпесвирусных инфекций, обусловленных β - и γ -герпесвирусами, недостаточно изучены, не разработаны четкие методы и стандарты их лечения, что создает определенные трудности в ведении таких пациентов.

ВИРУС ЭПШТЕЙНА – БАРР

ВЭБ относится к семейству γ -герпесвирусов и обладает тропностью к эпителиальным клеткам верхних дыхательных путей (ВДП) и В-лимфоцитам. Входными воротами инфекции являются эпителиальные клетки и восприимчивые В-лимфоциты лимфоидной ткани ротоглотки, несущие поверхностные рецепторы для ВЭБ — молекулы CD21. Таким образом, первичная репликация вируса происходит в эпителии слизистых оболочек и лимфоидных образованиях ротоглотки (острый тонзиллофарингит). Дальнейшая генерализация инфекционного процесса обеспечивает клиническую картину инфекционного мононуклеоза (лихорадка, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия). После перенесенной первичной инфекции ВЭБ пожизненно персистирует в миндалинах, лимфатических узлах и В-лимфоцитах.

В литературе описаны разнообразные ассоциации ВЭБ как с опухолевыми (злокачественные лимфомы, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина, волосатоклеточная лейкоплакия, лимфопролиферативная болезнь — плазматическая гиперплазия, В-клеточная гиперплазия, В-клеточная лимфома, иммунобластная лимфома), так и с неопухолевыми (хроническая активная ВЭБ-инфекция (хронический мононуклеоз), летальный инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, артриты, энцефалиты, миелиты, рассеянный склероз, синдром Гийена – Барре, синдром Дункана) процессами [1–4]. Однако чаще всего иммунолог в своей практике встречается с локальной реактивацией ВЭБ в области ротоглотки, что способствует снижению местного иммунитета слизистых оболочек и хронизации воспалительных процессов ВДП.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС

ЦМВ относится к семейству β -герпесвирусов. Для постнатальной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) входными воротами служат чаще всего слизистые оболочки ротоглотки и слюнные железы, где и происходит первичная репродукция вируса. Первичное инфицирование ЦМВ иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно, лишь в 5% случаев — в виде мононуклеозоподобного синдрома (цитомегаловирусный мононуклеоз). Отличительными признаками острого процесса являются высокая лихорадка, интоксикационный синдром, сиалоаденит (чаще околоушных слюнных желез), фарингит, гепатомегалия, спленомегалия, выраженный и длительный астенический синдром. При этом для острого процесса поражение миндалин нехарактерно, увеличение регионарных лимфатических узлов отмечается редко. После разрешения первичной ЦМВИ вирус персистирует в латентном состоянии в моноцитах, эпителиальных клетках и клетках слюнных желез, которые являются резервуаром вирусных частиц.

ЦМВИ у взрослых протекает в латентной (локализованной) и генерализованной формах. Латентная форма обычно не проявляется четкими клиническими симптомами. Иногда наблюдаются легкие гриппоподобные состояния, субфебрилитет. У женщин латентно протекающая ЦМВИ может проявляться в виде повторного невынашивания беременности и мертворождения, а также в виде вульвовагинита, кольпита, цервицита, эндометрита, сальпингоофорита.

Генерализованная форма приобретенной ЦМВИ у взрослых наблюдается редко, чаще на фоне иммуносупрессии, и, безусловно, является прерогативой наблюдений инфекционистов. При этом могут поражаться желудочно-кишечный тракт (гепатит, сиалоаденит, эзофагит, гастрит, энтероколит), надпочечники (адреналит), бронхолегочная система (интерстициальная пневмония, бронхит, фиброзирующий бронхолит, альвеолит), нервная система (энцефаловентрикулит, миелит, полирадикулопатия, полинейропатия), почки, глаза, миокард [1–3].

У иммунокомпетентных взрослых ЦМВ не поражает лимфоидную ткань, а его локальная реактивация проявляется репликацией в клетках эпителия слюнных желез, поэтому, вероятнее всего, он не играет какой-либо роли в развитии хронических воспалительных заболеваний ВДП у взрослых, характеризующихся в первую очередь поражением лимфоидных структур ротоглотки.

ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

Еще один представитель семейства β -герпесвирусов — ВГЧ-6. Ведущий путь передачи герпесвирусной инфекции, вызванной ВГЧ-6, — воздушно-капельный. В таких случаях первичная репликация происходит в слюнных железах, лимфоидной ткани ротоглотки и шейных лимфатических узлах. Генерализация инфекции может происходить гематогенным или лимфогенным путем. Около 90% инфицированных клеток представлено Т-лимфоцитами (преимущественно CD4+), оставшаяся часть включает В-лимфоциты, моноцитарно-макрофагальные, глиальные клетки и мегакариоциты. Первичная ВГЧ-6-инфекция может протекать бессимптомно, в виде внезапной экзантемы, фебрильных или нефебрильных судорог.

На сегодняшний день считается доказанной роль ВГЧ-6 в формировании инфекционного мононуклеоза (или мононуклеозоподобного синдрома), который характеризуется непродолжительной фебрильной лихорадкой, умеренно выраженными симптомами интоксикации, умеренной лимфоаденопатией, поражением лимфоидной ткани ротоглотки (острый тонзиллит), умеренной гепатомегалией и, в половине случаев, спленомегалией, розеолаподобными высыпаниями (внезапная экзантема). В дальнейшем ВГЧ-6 переходит в латентную или персистирующую форму. Системная реактивация ВГЧ-6 чаще наблюдается у иммунокомпрометированных лиц и может приводить к развитию тяжелых органных поражений (энцефалит, пневмонит, миокардит и др.) и потенциально летальных системных поражений (вирусный сепсис) [1–3, 5].

К числу основных зон персистенции ВГЧ-6 относятся моноциты слюнных желез и лимфоидная ткань ротоглотки [2, 3, 5], поэтому реактивация хронической инфекции у иммунокомпетентных взрослых может происходить по типу мононуклеозоподобного синдрома, с воспалением слизистых оболочек и лимфоидных структур ротоглотки (тонзиллит, фарингиты). Не исключено также, что ВГЧ-6 играет определенную роль в снижении мукозального иммунитета ротоглотки и поддержании хронического воспалительного процесса на местном уровне.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В настоящее время наиболее изученными и эффективными средствами лечения инфекций, вызванных вирусами герпесгруппы, являются ациклические нуклеозиды.

Ацикловир — ациклический аналог гуанозина, впервые синтезированный в 1974 г. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью против ВПГ-1, -2, ВВО, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму — ацикловири трифосфат. Первая стадия фосфорилирования требует активности вирус-специфических ферментов. Для ВПГ, ВВО и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в инфицированных клетках. Частичная селективность фосфорилирования

сохраняется у ЦМВ и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность. Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловири трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса. Однако биодоступность ацикловира составляет 30%.

В дальнейшем были синтезированы другие молекулы ациклических нуклеозидов — *валацикловир* и *фамцикловир*, обладающие гораздо большей биодоступностью — 54% и 77% соответственно.

Валацикловир синтезирован в 1987 г. и представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Эфирная «надстройка» обеспечивает более высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 4–5 раз в сравнении с таковой ацикловира, при полном сохранении уникально высокого уровня безопасности и переносимости. Механизм действия валацикловира отличается от такового у ацикловира только на первом этапе, когда в кишечнике и печени валацикловир при помощи фермента валацикловир-гидролазы освобождается от своей эфирной «надстройки», превращаясь в ацикловир, который в дальнейшем фосфорилируется и включается в синтез дефектных герпесвирусных ДНК новых поколений [3].

В официальной инструкции к ацикловиру, валацикловиру и фамцикловиру показана их избирательная активность *in vitro* в отношении ВПГ, ВВО, ВЭБ, ЦМВ, а для валацикловира — и в отношении ВГЧ-6.

Как уже упоминалось, лечение инфекций, вызванных α -герпесвирусами (ВПГ-1, -2, ВВО), достаточно хорошо изучено и стандартизировано. В случае ЦМВИ лечение также хорошо изучено и в некоторой степени стандартизировано благодаря высокоспецифичному и высокоэффективному средству — *ганцикловиру*, еще одному аналогу ациклических нуклеозидов. Однако до настоящего времени не разработаны эффективные противовирусные стандарты для лечения других герпесвирусных инфекций.

Наибольший практический интерес представляет *лечение ВЭБ-инфекции*. Учитывая современные знания о структуре вириона, жизненном цикле и патогенезе ВЭБ, а также понимая механизмы фармакодинамики ациклических нуклеозидов, ученые уже много лет проводят исследования по их применению для лечения ВЭБ-инфекции. Уже в 1980-х гг. описаны попытки применять ацикловир для лечения острого инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ. Так, ацикловир был исследован для лечения инфекционного мононуклеоза в 5 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях (Andersson et al., 1986; Andersson et al., 1987; Pagano et al., 1983; Tynell et al., 1996; Van der Horst et al., 1991), где применялся как в парентеральной, так и в пероральной форме, а также в комбинации с системными глюкокортикостероидами, в дозах, определенных для ВВО. Результаты исследований неоднозначны, однако в некоторых из них отмечается положительная клиническая эффективность ацикловира. Все пять исследований сообщали о вирус-супрессивном эффекте в отношении репликации ВЭБ в орофарингеальной области [6–10].

В последние годы для лечения ВЭБ-инфекции начали применять валацикловир, учитывая его большую биодоступность [11]. Так, J. H. Balfour et al. пролечили 20 студентов с симптомами инфекционного мононуклеоза и идентификацией ДНК ВЭБ в крови и ротоглоточных смывах методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (TaqMan). Валацикловир применялся в дозе 3 г/сут в течение 14 дней. Через 2 нед. у всех пациентов выявлялось снижение репликации ВЭБ как в ротоглоточных смывах, так и в крови, а также отмечалось снижение тяжести заболевания [12].

Еще одно небольшое исследование проводилось на 19 пациентах с волосатоклеточной лейкоплакией и ВИЧ-инфекцией, у которых была обнаружена ДНК ВЭБ в ротоглотке. Пациенты получали валацикловир 1000 мг перорально каждые 8 ч в течение 28 дней. Клиническая эффективность составила 84%, также отмечалось снижение репликации ДНК ВЭБ [13].

В другом исследовании 20 мужчин-спортсменов получали валацикловир в дозе 500 мг 2 р./сут, что привело к снижению вирусной нагрузки в слюне на 82% по сравнению с плацебо [14].

В исследовании H. E. Vezina et al. приняли участие 8 пациентов с ВЭБ-обусловленным мононуклеозом, подтвержденным репликацией ВЭБ в периферической крови и смывах с ротоглотки. Они получали валацикловир в дозе 1500 мг 2 р./сут в течение 7 дней. Вирусологические и клинические ответы оценивали в течение 12 дней. Отмечено, что количество ДНК ВЭБ в пероральных смывах и в крови, а также тяжесть заболевания уменьшались во время лечения. После лечения вирусная нагрузка в ротоглотке и тяжесть болезни продолжали снижаться [15].

В исследовании Y. Hoshino et al. 45 пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом получали вирус-супрессивную терапию — валацикловир в дозе 500 мг 1 р./сут в течение 12 мес., также у этих пациентов измеряли уровень ДНК ВЭБ в крови каждые 3 мес. Количество ВЭБ-инфицированных В-клеток периферической крови со временем уменьшилось в группе лечения валацикловиром [16].

Эти и некоторые другие исследования эффективности ацикловира и валацикловира были проанализированы в обзорном исследовании в Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний, который содержит специализированный регистр группы Cochrane Acute Respiratory Infections (ARI), MEDLINE (с 1946 г. по 15 апреля 2016 г.), Embase (с 1974 г. по 15 апреля 2016 г.), CINAH (с 1981 г. по 15 апреля 2016 г.), LILACS (с 1982 г. по 15 апреля 2016 г.) и Web of Science (с 1955 г. по 15 апреля 2016 г.). Авторами собрана и проанализирована информация во Всемирной платформе регистрации клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ClinicalTrials.gov для завершенных и текущих испытаний, отмечены целесообразность и необходимость дальнейших исследований в этой области [17].

Таким образом, попытки применения ациклических нуклеозидов в лечении β - и γ -герпесвирусных инфекций осуществляются уже давно.

Целью настоящего исследования являлось определение эффективности валацикловира в отношении репликации ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ в ротоглотке у часто болеющих взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями ВДП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России амбулаторно обследовано 80 пациентов (30 мужчин и 50 женщин в возрасте от 18 до 60 лет) с частыми рецидивами хронических воспалительных заболеваний ВДП (хронический фарингит, тонзиллит, тонзиллофарингит) вне периода обострения. Средний возраст мужчин составил $33,83 \pm 5,7$ года, женщин — $34,37 \pm 6,4$ года. В среднем частота обострений хронического фарингита/тонзиллита составляла не менее 5 раз в год, средний показатель по группе — $7,1 \pm 2,1$ раза в год.

Критериями исключения были хронический тонзиллит токсико-аллергической формы I и II стадии, атрофическая и катаральная форма хронического фарингита, хронические риносинуситы, в т. ч. аллергической этиологии. Кроме того, в исследование не включались пациенты с множественным поверхностным или глубоким кариесом, курящие, а также женщины в период беременности или лактации.

Основными жалобами пациентов являлись дискомфорт в горле в виде першения, саднения, неловкости и/или жжения, боли при глотании («пустой глоток»), «простреливания» в ухо, ощущение крупинки на языке (пробок из миндалин), покальвание при глотании и разговоре, нерезкие болевые ощущения в области региональных лимфатических узлов и общая симптоматика (слабость, недомогание, субфебрилитет). Все указанные жалобы беспокоили пациентов преимущественно в период обострения, однако могли сохраняться и в период ремиссии, но с меньшей интенсивностью.

Для уточнения этиологической характеристики хронических воспалительных заболеваний ВДП всем пациентам вне периода обострения проводили анализ бактериальной и вирусной микрофлоры ротоглотки. Забор биоматериала для микробиологического исследования проводили стерильным тупфером для взятия мазков, собирали между дужками миндалин, по язычку и задней стенке глотки, не касаясь губ, щек и языка. Материал доставляли в лабораторию в термоконтейнерах в течение 2 ч с момента забора. Посев осуществляли на нескольких питательных средах (кровяной агар с добавлением 5% крови крупного рогатого скота (на основе колумбийского агара); уриселект; желточно-солевой агар (на основе солевого агара) и агар Сабу-ро). Все посевы культивировали по стандартной методике при температуре $37,0^\circ\text{C}$ в течение 24–48 ч.

Тинкториальные свойства изучали путем окраски по Граму по общепринятой методике, в соответствии с инструкцией производителя. Биохимическую идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с помощью полуавтоматического бактериологического фотометра BBL Crystal AutoReader; для дрожжевых грибов использовали среду Сабу-ро с последующей идентификацией на хромогенном агаре, с ручной постановкой чувствительности к антимикотикам, труднокультивируемые грибы идентифицировали с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact и автоматического микробиологического анализатора BD Phoenix 100, определяли чувствительность к антимикотикам; Slidex pneumokit — сенсibilизированный латекс использовали для определения пневмококков; проводили оптохиновый тест, тест с желчью, определение каталазной активности. Гемолитическую активность культур изучали на агаре с добавлением 5% эритроцитов барана.

Вирусную нагрузку определяли в биоматериале смешанной слюны и в образцах цельной крови. Материал слюны собирался утром, натошак, в стерильные контейнеры и доставлялся в лабораторию для исследования в течение 2 ч с момента забора. Забор крови также проводился в утренние часы в день сдачи биоматериала смешанной слюны, натошак. Выявление и количественное определение ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ в биоматериале проводились методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью прибора Applied Biosystems 7300 Real Time PCR System.

После выявления ДНК герпесвирусов и определения их вирусной нагрузки в биоматериале (образцы смешанной слюны и цельная кровь) пациенты получали препарат валацикловир по схеме 500 мг 3 р./сут в течение 14 дней. Контроль вирусной нагрузки в биоматериале оценивался после окончания лечения через 14 ± 2 дня.

Побочные реакции при приеме исследуемого препарата оценивали согласно объективным данным и субъективным ощущениям пациента. Выраженность побочных реакций оценивали по следующей шкале: 5 баллов — не отмечается побочных эффектов; 4 балла — наблюдаются незначительные побочные эффекты, не требующие отмены препарата; 3 балла — отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата; 2 балла — имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние пациента, требующий отмены препарата; 1 балл — побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий.

Переносимость препарата оценивалась как лечащим врачом, так и пациентами согласно следующей шкале: 5 — очень хорошая, 4 — хорошая, 3 — удовлетворительная, 2 — плохая, 1 — очень плохая.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0. В процессе анализа полученных данных и проверки их на нормальность распределения установлено, что данные имеют характер распределения, отличный от нормального, поэтому для статистической обработки использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Микробный пейзаж ротоглотки обследованных пациентов представлен нормальной и условно-патогенной микрофлорой. Наибольшую долю составили грамположительные α -гемолитические стрептококки (*Str. anginosus group*, *Str. sanguinis group*, *Str. viridans*) — около 65% случаев, на втором месте оказался *Staphylococcus aureus* — в 24% случаев, в 12,2% случаев обнаружены представители β -гемолитических стрептококков группы В — *Str. milleri group*, грамотрицательные энтеробактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*) — в 6,5% случаев, *Staphylococcus epidermidis* — в 2,5%, *Str. pneumoniae* — в 1%, грамположительные палочки — в 1%. Грибковая флора (*Candida albicans*) встречалась в 6% случаев.

Исследование репликации герпесвирусов в смешанной слюне у пациентов показало преобладание микст-инфекции в отношении двух исследуемых вирусов — ВЭБ и ВГЧ-6 (65% случаев, 52 человека). На втором месте по частоте — моноинфекция, обусловленная ВГЧ-6 (20%, 16 человек). Только в 15% случаев (12 человек) выявлена моноинфекция, обусловленная ВЭБ. ДНК ЦМВ в слюне обследуемых пациентов не выявлялась. Также все образцы цельной крови были протестированы на наличие ДНК вирусов герпес-группы. Ни у одного пациента репликации ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в крови зарегистрировано не было.

Изучение вирусной нагрузки выявленных инфекций в смешанной слюне показало клинически значимые результаты — более 1000 копий ДНК (3 Lg) на 10^5 клеток образца. Для пациентов, имевших микст-инфекцию, средняя концентрация ВЭБ составила $4,47 \pm 0,17$ Lg, копий/ 10^5 клеток, концентрация ВГЧ-6 у этих же пациентов несколько меньше и составила $3,12 \pm 0,13$ Lg, копий/ 10^5 клеток. Наличие моноинфекции, обусловленной только ВЭБ, характеризовалось несколько меньшей концентрацией — в среднем $3,99 \pm 0,33$ Lg, копий/ 10^5 клеток. Возможно, взаимовлияние этих двух инфекций выражается в усилении репликации ВЭБ в присутствии активной ВГЧ-6-инфекции. Вирусная нагрузка моноинфекции, обусловленной ВГЧ-6, в среднем составила $4,03 \pm 0,22$ Lg, копий/ 10^5 клеток.

После лечения отмечено снижение вирусной репликации в смешанной слюне у исследуемых. Так, из 64 пациентов, у которых до лечения обнаруживалась ВЭБ-инфекция, после лечения полное подавление репликации вируса в ротоглотке отмечено у 44 пациентов (68,75%). В отношении ВГЧ-6 эти данные менее результативны — отсутствие репликации отмечено после лечения у 13 пациентов из 68 (19,2%).

Оценка вирусной нагрузки после лечения показала достоверное снижение активности ВЭБ-инфекции (подавление репликации вируса до нулевых или клинических незначимых значений). Средняя концентрация вирусной нагрузки ВЭБ по всей группе до лечения составила $3,51 \pm 0,23$ Lg, копий/ 10^5 клеток. После лечения отмечено достоверное снижение концентрации ВЭБ — $0,88 \pm 0,18$ Lg, копий/ 10^5 клеток ($p < 0,05$).

Достоверные отличия по снижению концентрации ВЭБ после лечения ($p < 0,05$) представлены на рисунке 1.

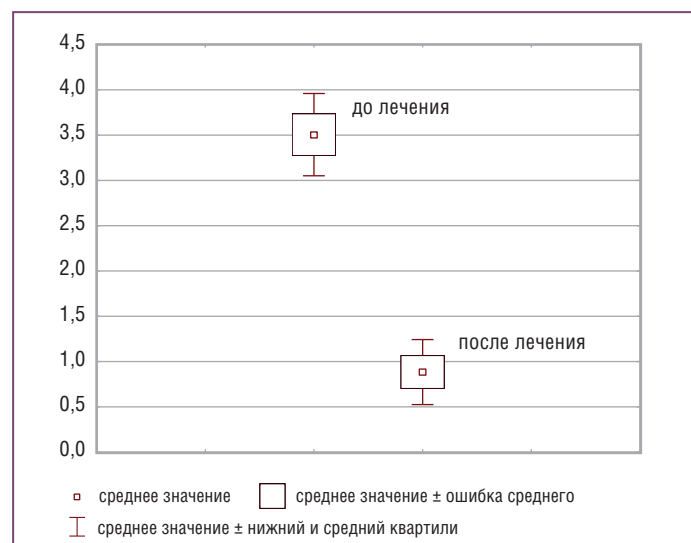


Рис. 1. Динамика концентрации ВЭБ в образцах слюны в исследуемой группе до и после лечения

Исследование динамики вирусной нагрузки в отношении ВГЧ-6 показало другой результат. Средняя концентрация ВГЧ-6 по всей группе до лечения составила $2,84 \pm 0,17$ Lg, копий/ 10^5 клеток. После курса лечения средняя концентрация ВГЧ-6 составила $2,15 \pm 0,18$ Lg, копий/ 10^5 клеток и не имела достоверных отличий от показателей до лечения (рис. 2).

Анализ изменений концентрации ДНК герпесвирусов в зависимости от моно- или микст-инфекции показал высокую эффективность влияния противовирусной терапии на концентрацию ВЭБ. Так, у пациентов с ВЭБ-инфекцией в сочетании с ВГЧ-6 отмечено снижение средней вирусной нагрузки на 75% ($p < 0,05$). В случае моноинфекции, вызванной ВЭБ, снижение активности вирусной репликации еще более значимое — на 86% ($p < 0,05$). В отношении инфекции, вызванной ВГЧ-6, эти изменения недостоверны: при моноинфекции и микст-инфекции — на 27% и 23% соответственно (рис. 3).

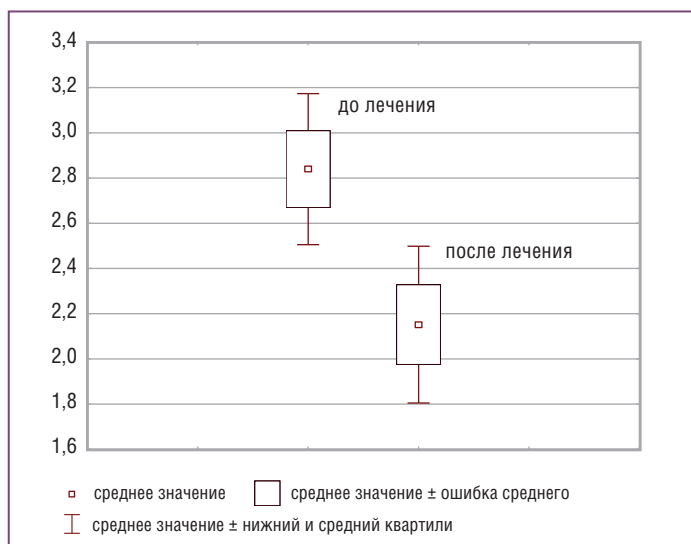


Рис. 2. Динамика концентрации ВГЧ-6 в образцах слюны в исследуемой группе до и после лечения

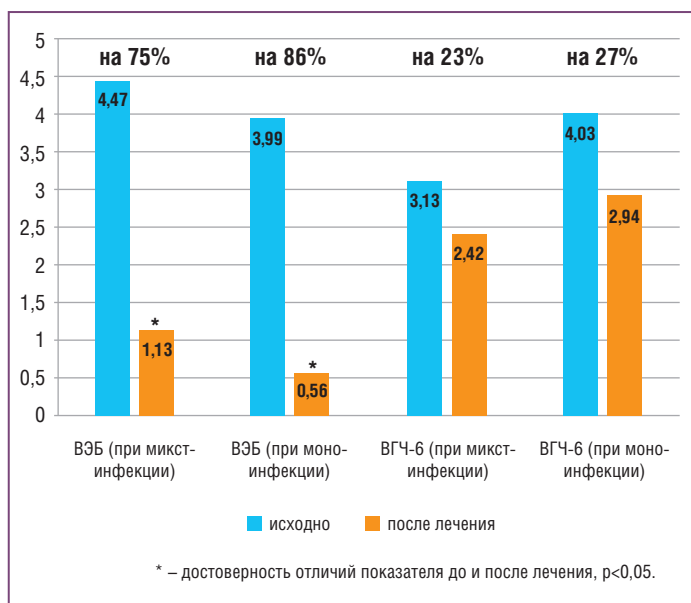


Рис. 3. Динамика концентрации исследуемых герпесвирусов в образцах слюны в группе до и после лечения

За время проведения исследования не было отмечено нежелательных явлений, связанных с назначением валацикловира, требующих прерывания или прекращения терапии. Большинство пациентов оценили переносимость препарата как «хорошую» и «очень хорошую».

Таким образом, валацикловир показал хорошую переносимость у пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции в ротоглотке. Также продемонстрирована клиническая эффективность терапии валацикловиром в виде выраженного снижения вирусной нагрузки ДНК ВЭБ в ротоглотке у пациентов с частыми обострениями воспалительных заболеваний ВДП (часто болеющих взрослых).

Обсуждение

Первичная герпесвирусная инфекция, обусловленная ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, протекает в большинстве случаев в виде инфекционного мононуклеоза. В дальнейшем герпесвирусы пожизненно персистируют в макроорганизме, в т. ч. и в области входных ворот инфекции (лимфоидная ткань ротоглотки). При неблагоприятных условиях и снижении местного или системного иммунитета может происходить локальная реактивация герпесвирусов, провоцируя развитие воспаления на местном уровне.

Микробный пейзаж ротоглотки у часто болеющих взрослых вне периода обострения представлен преимущественно нормальной или условно-патогенной микрофлорой.

В смешанной слюне часто болеющих взрослых вне периода обострения с высокой частотой достоверности обнаруживается ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, и не обнаруживается ДНК ЦМВ. При этом в образцах крови указанных пациентов ДНК вирусов герпесгруппы не выявлена, что свидетельствует не о системной, а о преимущественно местной реактивации герпесвирусной инфекции. Учитывая, что титры вирусной нагрузки ВЭБ при микст-инфекции выше ($4,47$ Lg, копий/ 10^5 клеток), чем при моноинфекции ($3,99$ Lg, копий/ 10^5 клеток), можно предположить стимулирующее влияние ВГЧ-6 на активность ВЭБ.

Стандартная антибактериальная терапия без учета вирусной репликации зачастую неэффективна или недостаточно эффективна. Применение противовирусной терапии ациклическими нуклеозидами в комплексном лечении пациентов с частыми рецидивами хронических воспалительных заболеваний ВДП позволяет повысить целенаправленность этиотропной терапии текущего воспалительного процесса.

Из ациклических нуклеозидов наиболее оптимальным и исследованным в лечении герпесвирусов является валацикловир, обладающий высокой биодоступностью и хорошим профилем безопасности. В нашей работе мы применяли дозу валацикловира в 2 раза меньшую, чем та, которая ранее апробировалась разными исследователями, главным образом потому, что мы воздействовали не на острый системный процесс, а на локальную реактивацию герпесвирусной инфекции. Выяснилось, что применение валацикловира в дозе 500 мг 3 р./сут достоверно снижает репликацию ВЭБ в ротоглотке у пациентов с микст-инфекцией (ВЭБ + ВГЧ-6) — на 75%, в большей степени у пациентов с моноинфекцией (ДНК ВЭБ) — на 86%. В отношении инфекции, вызванной ВГЧ-6, не получено достоверных данных о снижении вирусной нагрузки.

Выводы

1. У часто болеющих взрослых микробный пейзаж вне периода обострения представлен сочетанной бактериально-вирусной микрофлорой: нормальной и/или условно-патогенной бактериальной флорой и представителями герпесгруппы (ВЭБ, ВГЧ-6), что может играть роль в хронизации воспаления в ротоглотке, способствовать снижению местного иммунитета и приводить к частым обострениям патологии ВДП.
2. Применение валацикловира в дозе 500 мг 3 р./сут в течение 14 дней оказалось эффективным в отношении ВЭБ — на фоне терапии вирусная нагрузка снижалась до нулевых или клинически незначимых титров.
3. Валациклоvir обладает хорошей переносимостью и безопасностью как у молодых пациентов, так и у пациентов старшего возраста.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку клинической эффективности валацикловира в лечении реактивации ВЭБ-инфекции у часто болеющих взрослых.

Литература

1. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / Eds A. Arvin, G. Campadelli-Fiume et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. 1432 p.
2. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит., 2013. 670 с. [Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. Herpesvirusnyye infektsii cheloveka. SPb.: SpetsLit., 2013. 670 s. (in Russian)].
3. Иммунотерапия: Руководство для врачей / под ред. Хайтова Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с. [Immunoterapiya: Rukovodstvo dlya vrachev / pod red. Khaitova R.M., Ataulakhanova R.I., Shul'zhenko A. Ye. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2018. 768 s. (in Russian)].

4. Lennon P., Crotty M., Fenton J.E. Infectious mononucleosis // British Medical Journal. 2015. Vol. 350. P. 1–7.
5. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infection // Clinical Microbiology Reviews. 2015. Vol. 28 (2). P. 313–335. doi: 10.1128/CMR.00122–14.
6. Andersson J., Britton S., Ernberg I. et al. Effect of acyclovir on infectious mononucleosis: a double-blind, placebo-controlled study // J Infect Dis. 1986. Vol. 153. P. 283–290.
7. Andersson J., Skölden B., Henle W. et al. Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: a clinical and virological study // Infection. 1987. Vol. 15. P. 14–20.
8. Pagano J.S., Sixbey J.W., Lin J.C. Acyclovir and Epstein-Barr virus infection // J Antimicrob Chemother. 1983. Vol. 12 (Suppl B). P. 113–121.
9. Tynell E., Aurelius E., Brandell A. et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study // J Infect Dis. 1996. Vol. 174. P. 324–331.
10. Van der Horst C., Joncas J., Ahronheim G. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis // J Infect Dis. 1991. Vol. 164. P. 788–792.
11. Vouloumanou E. K., Rafailidis P. I., Falagas M. E. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis // Current Opinion in Hematology. 2012. Vol. 19 (1). P. 14–20. doi: 10.1097/MOH.0b013e32834daa08.
12. Balfour Jr.H., Hokanson K. M., Schacherer R. M. et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis // Journal of Clinical Virology. 2007. Vol. 39. P. 16–21.
13. Walling D.M., Flaitz C.M., Nichols C.M. Epstein-Barr Virus Replication in Oral Hairy Leukoplakia: Response, Persistence, and Resistance to Treatment with Valacyclovir // Journal of Infectious Diseases. 2003. Vol. 188. P. 883–890.
14. Cox A. J., Gleeson M., Pyne D. B. et al. Valtrex therapy for Epstein-Barr virus reactivation and upper respiratory symptoms in elite runners // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. Vol. 36 (7). P. 1104–1110.
15. Vezina H. E., Balfour Jr. H., Weller D. R. et al. Valacyclovir pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics in young adults with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // J Clin Pharmacol. 2010. Vol. 50. P. 734–742.
16. Hoshino Y., Katano H., Zou P. et al. Long-Term Administration of Valacyclovir Reduces the Number of Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected B Cells but Not the Number of EBV DNA Copies per B Cell in Healthy Volunteers // Journal of virology. 2009. Vol. 83 (22). P. 11857–11861.
17. De Paor M., O'Brien K., Fahey T., Smith S.M. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. Issue 12. CD011487. doi: 10.1002/14651858.

5–7 ОКТЯБРЯ 2018 ГОДА

110 Международная
Осенняя Сессия
Национальной Школы
гастроэнтерологии,
гепатологии РГА

5.10.18 пятница

Боль в животе.
Дифференциальный
диагноз и выбор лечения

6.10.18 суббота

Заболевания толстой
и тонкой кишки. Успехи
диагностики и терапии

7.10.18 воскресенье

Актуальная
гастроэнтерология

РФ, Москва, пл. Европы д.2, гостиница Рэдиссон Славянская, конференц-зал

GASTRONER.RU



НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ,
ГЕПАТОЛОГИИ РГА

Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов

Профессор Г.Н. Никифорова¹, д.м.н. Т.Г. Федоскова², профессор В.М. Свистушкин¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются особенности ведения пациентов с аллергическим ринитом (АР). АР — заболевание, которое характеризуется IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, развивающимся после контакта с аллергеном. Поздняя диагностика АР является наиболее распространенной проблемой пациентов, что обусловлено целым рядом аспектов: низкой обращаемостью на фоне нетяжелого течения заболевания, нераспознаванием аллергической симптоматики врачами первичного звена, отсутствием возможности проведения специфической алергодиагностики в большинстве поликлиник. Также в статье приведены основные принципы терапии пациентов с АР — патогенетический подход, комплексность, этапность (ступенчатость) в проведении лечения и предупреждение возникновения заболевания. Подчеркивается, что роль и место различных методов лечения должны определяться эффективностью их воздействия на отдельные симптомы и на заболевание в целом, риском развития побочных эффектов и осложнений и стоимостью курса лечения. Описаны препараты первой линии в терапии больных АР — антигистаминные препараты, или H1-гистаминоблокаторы. Таким образом, идеальный подход к лечению пациентов с АР должен быть индивидуализированным, с особым вниманием к идентификации и исключению триггеров во всех случаях АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, гистамин, H1-гистаминоблокаторы, противовоспалительный эффект, цетиризин, Цетрин.

Для цитирования: Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свистушкин В.М. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 46–52.

ABSTRACT

Allergic rhinitis. Challenges of patients management

G.N. Nikiforova¹, T.G. Fedoskova², V.M. Svistushkin¹

¹ Sechenov University, Moscow

² "National Research Center — Institute of Immunology" Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

The article describes the challenges of managing patients with allergic rhinitis. Allergic rhinitis (AR) is a disease that is characterized by IgE-mediated inflammation of the nasal mucosa developing after contact with the allergen. The late diagnosis of AR is the most common problem among patients, which is due to a number of aspects — low appealability on the background of a mild illness, no recognition of allergic symptoms by primary care doctors, lack of possibility to conduct specific alerгодiagnostics in most of polyclinics.

In addition, the article describes the main principles of AR therapy — the pathogenetic approach, complexity, step-by-step treatment and prevention of the disease. It is emphasized, that the role and place of different therapy methods should be determined by the efficacy of their use for the treatment of the symptoms and the disease as a whole, the risk of side effects and complications, and the cost of treatment. The article describes antihistamines, or H1-histamine blockers, as the preparations of the first choice in the therapy of AR. Thus, an ideal approach to the treatment of patients with AR should be individualized, with special attention given to identifying and excluding the AR triggers in all cases.

Key words: allergic rhinitis, histamine, H1-histamine blockers, anti-inflammatory effect, cetirizine, Cetrine.

For citation: Nikiforova G.N., Fedoskova T.G., Svistushkin V.M. Allergic rhinitis. Challenges of patients management // RMJ. 2018. № 8(1). P. 46–52.

Неадекватные реакции человеческого организма на определенные факторы окружающей среды известны со времен Древнего Египта. Первые сведения о симптомах аллергического ринита (АР) в начале нашей эры были приведены римским врачом Галеном. В течение многих веков упоминания о данном заболевании были единичными, подробно «сенной насморк» был описан только

в начале XIX в. как казуистическое страдание. За последние несколько десятилетий АР значительно изменился. Ранее редкая, легко протекающая патология, АР в наше время развивается почти у четверти населения земного шара, в ряде случаев представляя собой серьезное, трудно контролируемое заболевание с высоким уровнем коморбидности. Аллергические процессы в полости носа на совре-

менном этапе представляют собой глобальную проблему здравоохранения. По самым консервативным подсчетам, АР в мире страдает 25–35% населения, распространенность данного заболевания в последние несколько десятилетий значительно увеличилась и сохраняет тенденцию к росту, особенно в детском возрасте. Несмотря на пристальное внимание врачей различных специальностей к проблеме АР и успехи медицины в диагностике и лечении пациентов с данной патологией, существует ряд аспектов и вопросов, разрешение которых необходимо для повышения эффективности ведения больных АР [1–4].

Развитие ринита может вызвать повреждающее воздействие на слизистую оболочку полости носа различных агентов, в т. ч. инфекционной и неинфекционной природы, а также эндогенных субстанций. Характерными признаками любого ринита являются назальная обструкция, ринорея, чихание или ощущение зуда в носу. В некоторых случаях могут иметь место утомляемость, нарушение обоняния, головная боль, нарушения сна, глазные симптомы и некоторые другие проявления. Диагноз хронического ринита предполагает наличие ежедневно в течение более 1 ч не менее 2 назальных симптомов на протяжении 3 мес. Часто причина возникновения ринита не совсем понятна, что затрудняет его идентификацию. АР от других видов воспалительных процессов в полости носа отличается активным участием иммунной системы в развитии патологического очага [1–5].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Несмотря на проявления, общие с другими видами ринита, аллергический насморк имеет целый ряд особенностей. Для формирования аллергического процесса необходима аллерген-специфическая повышенная чувствительность организма к веществам различной природы — антигенам, в основе которой лежит иммунологически опосредованная реакция воспаления, развивающаяся после контакта с аллергеном. У пациентов с АР отмечается сенсibilизация иммунной системы организма к определенным поллютантам окружающей среды, контакт с которыми не вызывает проблем у большинства людей. Иммунная система реагирует на аллерген, высвобождая гистамин и другие химические медиаторы, которые обуславливают развитие патологических проявлений в полости носа и некоторых других органах. АР — это следствие нарушения баланса Т-хелперов 1 и 2 типов (Th1/Th2) в сторону преобладания Th2-ответа на экспозицию аллергена. Аллергическое воспаление — это каскадный процесс, который протекает с участием нескольких типов клеток и медиаторов. Лимфоциты и секретируемые ими антитела — иммуноглобулины класса G и E (IgG и IgE) являются основными единицами иммунной системы, распознающими антигены. При развитии аллергической реакции отмечаются стойкая гиперпродукция, резкое усиление активности IgE и выделение IgE как результат взаимодействия при участии интерлейкинов между В- и Т-клетками, мастоцитами и базофилами [1–3, 6, 7]. Эффекторными клеточными элементами при аллергическом воспалении являются циркулирующие лейкоциты, а также клетки, фиксированные в ткани: мастоциты, макрофаги, лимфоциты, гранулоциты (эозинофилы, базофилы и нейтрофилы) и тромбоциты. Тучные клетки имеют ведущее значение для ранней стадии воспаления, они продуцируют цитокины, которые участвуют в поддержании хронического аллергического воспаления. Эозинофилы являются важным источником цитокинов в позднюю стадию аллергического

воспаления. Выделенные цитокины (фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкины IL-1 β , -3, -4, -5, -6, -8, -13, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и некоторые другие) вместе с гистамином (β -имидазолилэтиламин), одним из основных медиаторов аллергии и дифференциации активированных клеток. Гистамин высвобождается во время ранней фазы аллергической реакции преимущественно из тучных клеток, во время поздней фазы — из базофилов [3, 6–11].

На ранней стадии отмечаются повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, увеличение продукции слизи, стимуляция нервных окончаний; на поздней стадии — привлечение и активация эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, секреция их медиаторов, гиперреактивность тканей и поддержание обострения. В дальнейшем у больных АР формируется неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа, выражающаяся в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям. Проявление симптомов аллергических заболеваний обусловлено в основном физиологическими эффектами гистамина, реализуемыми посредством H1-гистаминовых рецепторов [3, 10–13].

Аллергическое воспаление, возникшее в слизистой носа после контакта с аллергеном, может сохраняться длительное время после воздействия последнего, согласно концепции «минимального персистирующего воспаления» ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Симптомы АР носят обратимый характер и могут исчезнуть после прекращения экспозиции аллергенов или в результате лечения [1, 3, 6–11].

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Классическая классификация рассматривает АР сезонный (САР), круглогодичный (КАР) и профессиональный (ПАР). В документе ARIA АР подразделяется на интермиттирующий и персистирующий в зависимости от продолжительности симптомов заболевания. Необходимость разработки классификации ARIA обусловлена трудностями дифференциальной диагностики КАР и САР при сенсibilизации пациентов к круглогодичным и сезонным аллергенам, длительностью контакта больных с некоторыми пыльцевыми аллергенами, а также вариабельностью контакта с бытовыми аллергенами в течение года. В литературе описан локальный аллергический ринит (ЛАР), который характеризуется типичными клиническими симптомами и данными анамнеза, но у таких пациентов отмечаются отрицательные результаты кожных проб и отсутствие специфических IgE в сыворотке крови. Считается, что в основе патогенеза ЛАР лежит гиперпродукция IgE-антител только в слизистой оболочке полости носа к круглогодичным и сезонным аллергенам.

В последнее десятилетие появилась концепция фенотипирования и эндотипирования ринита — определение подтипов болезни на основе, соответственно, клинического проявления и патофизиологии. Традиционно выделяют 3 основных клинических фенотипа ринита: аллергический, инфекционный и неаллергический/неинфекционный. Фенотипы и эндотипы ринита являются динамическими, перекрывающимися и могут развиваться друг в друга, тем самым затрудняя диагностику, однако только такой подход может привести к стратифицированной и персонализированной медицинской тактике.

Классификация форм АР на основе фенотипов и эндотипов способствует их идентификации и предоставляет обновленные, основанные на фактических данных рекомендации для врачей. Данная концепция является совместной инициативой Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (проект PRACTALL). В этом документе описаны фенотипы и эндотипы ринита, а также представлены и обсуждены методы диагностики и лечения ринита применительно к особенностям заболевания. Рассматривая эффективность лекарственных препаратов для лечения больных АР с позиций доказательной медицины и различные способы их применения (пероральный или топический), пациент может активно участвовать в выборе терапии, в т. ч. и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), после получения от врача необходимой медицинской информации и ее адекватного восприятия [1–5, 14–16].

Влияние аллергического ринита на состояние органов и систем

Не вызывает сомнения влияние патологических процессов в полости носа на ряд органов и систем. Слизистая оболочка всех отделов респираторного тракта имеет общие структурные и функциональные особенности, что определяет сходную восприимчивость к инфекционным агентам и аэроаллергенам. Слизистая оболочка полости носа обладает многочисленными рефлекторными связями с другими органами и системами организма, что обуславливает негативное воздействие на них интраназальных патологических процессов. В научной литературе описаны рино-пульмонологический, рино-кардиальный, рино-церебральный и рино-васкулярный этиопатогенетические рефлексы. АР может быть предрасполагающим фактором для формирования тяжелых, нередко приводящих к развитию стойкой нетрудоспособности заболеваний. Воспаление слизистой оболочки носа является причиной нарушения носового дыхания и ведет к попаданию в нижние отделы дыхательных путей большого количества поллютантов и усилению их воздействия на респираторный эпителий.

Клинические проявления аллергического ринита

Клиническая картина АР на современном этапе изменяется с преобладанием тяжелых и смешанных форм. На фоне усиления тяжести заболевания сегодня все чаще отмечаются устойчивые к терапии фенотипы. Тяжелый АР, недостаточно контролируемый при применении адекватной (эффективной, безопасной и приемлемой с точки зрения принципов современных руководств) фармакологической терапии, рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних дыхательных путей (severe chronic upper airway disease — SCUAD). Как правило, это пациенты со значительно нарушенным качеством жизни, сна, социального функционирования, обучения и трудоспособности, нередко — с высокой коморбидностью. Известно, что АР является мощным предиктором астмы, также значительно влияние данного заболевания на течение риносинусита, конъюнктивита, среднего отита, бронхита и другой респираторной патологии. В связи с этим важными задачами являются контроль клинических проявлений у больных АР и профилактика осложнений [1, 2, 4, 16, 17].

Диагностика аллергического ринита

Как правило, обследование пациентов предполагает проведение диагностического поиска в несколько этапов. Первый этап — *анамнестический* (в т. ч. генеалогический) — тщательно выясняются жалобы, история заболевания и жизни пациента. На втором этапе — *клиническом* — проводятся физикальный осмотр, стандартный оториноларингологический осмотр, эндоскопия полости носа, по показаниям — функционально-диагностическое и рентгенологическое исследование, включая компьютерную томографию. Третий этап — *цитологическое* исследование секрета полости носа. Данные этапы обычно осуществляются оториноларингологом. На четвертом этапе аллерголог осуществляет постановку *кожных проб* (скарификационным методом или методом «Prick-test»). Для подтверждения результатов кожного тестирования возможно проведение внутриносового провокационного теста с теми аллергенами, на которые получена положительная реакция. Пятый этап — исследование периферической крови, уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови. Возможно использование и других способов диагностики — например, теста на радиоаллергенсорбент (RAST). Этот тест идентифицирует антитела к аллергенам в крови, т. е. выявляет причинный фактор [1–5, 14–16].

К сожалению, поздняя диагностика АР является наиболее распространенной проблемой таких пациентов, что обусловлено целым рядом аспектов: низкой обращаемостью на фоне нетяжелого течения заболевания, нераспознаванием аллергической симптоматики врачами первичного звена, отсутствием возможности проведения специфической алергодиагностики в большинстве поликлиник.

Профилактика аллергического ринита

Наиболее оптимальной стратегией является избегание пациентом контакта с триггерами. К сожалению, многие аллергены распространяются в воздушной среде, поэтому полностью исключить соприкосновение с причинными факторами больным АР во многих случаях не представляется возможным. Когда элиминация антигенов невозможна и профилактических мер недостаточно, необходимо проведение лечебных мероприятий.

Лечение пациентов с аллергическим ринитом

Конечно, в идеальном случае в ведении таких пациентов должны принимать участие аллерголог и оториноларинголог. Последний может детально осмотреть полость носа и провести инструментальное обследование, особенно это актуально при развитии смешанных форм ринитов и наличии регионарных коморбидных процессов. Необходимо учитывать отсутствие достаточного количества аллергологов поликлинического звена с учетом реального числа больных с аллергической патологией, в связи с чем основная часть таких пациентов наблюдается врачами различных специальностей. Обязательным является участие аллерголога в выявлении причинного аллергена, в лечении больных тяжелым, недостаточно контролируемым на фоне адекватной терапии АР, кроме того, только аллерголог может определять показания и проводить АСИТ.

Основные принципы терапии пациентов с АР — патогенетический подход, комплексность, этапность (ступенчатость) в проведении лечения и предупреждение возникновения заболевания. Роль и место различных методов лечения должны определяться эффективностью их воз-

действия на отдельные симптомы и на заболевание в целом, риском развития побочных эффектов и осложнений и стоимостью курса лечения. Рекомендации ARIA («АР и его влияние на бронхиальную астму») по лечению больных АР и алгоритм ступенчатой терапии представлены на рисунке 1 и в таблице 1 [1, 2, 5, 17].

Так как гистамин — обязательный и один из основных медиаторов аллергических проявлений, важнейшими препаратами в терапии больных АР являются *антигистаминные препараты* (АГП), или H1-гистаминоблокаторы. В целом АГП рекомендуются при различных вариантах АР вне зависимости от выраженности и продолжительности симптоматики. С их помощью можно контролировать многие симптомы АР, но они обладают небольшой эффективностью в отношении назальной обструкции. Наиболее эффективному достижению контроля над симптомами АР способствует ступенчатая терапия, в основе которой лежит принцип увеличения объема терапии или перехода на ступень вверх (step up) при отсутствии контроля симптомов АР и уменьшение объема терапии или переход на ступень вниз (step down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР [1, 2, 12, 13, 17, 20–23].

В арсенале врачей в настоящее время имеется большое количество различных АГП. Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологов и клинических иммунологов, все АГП подразделяются на 2 поколения в зависимости от их влияния на ЦНС. Достоинствами АГП 1-го поколения (хлоропирамин, клемастин, мебгидролин и др.) являются определенная эффективность, наличие инъекционных форм, а также противорвотный и противотревожный эффекты, поэтому они применяются в рамках скорой помощи. Применение АГП 1-го поколения ограничивается их седативными и антихолинергическими эффектами, также их существенными недостатками являются короткий период полувыведения, отсутствие противовоспалительного действия, сонливость, головокружение, нарушение координации, к ним быстро развивается привыкание (тахифилаксия), и уже через 1 нед. требуется изменение формата лечения. Важно помнить,



Рис. 1. Рекомендации по лечению аллергического ринита (ARIA Guidelines)

что АГП 1-го поколения обладают M-холинолитическим эффектом, а следовательно, вызывают сухость слизистых оболочек и ухудшают отхождение и без того вязкой мокроты, поэтому нежелательны для пациентов с поллинозом, обструктивным бронхитом. АГП 1-го поколения нельзя использовать у больных бронхиальной астмой (БА), т. к., увеличивая вязкость мокроты, они усиливают обструкцию бронхов, ухудшая тем самым течение заболевания, и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку некоторые АГП 1-го поколения вызывают удлинение интервала QT. Вследствие изложенного эта группа АГП не рекомендуется для лечения АР.

Международными согласительными документами для лечения АР рекомендуются АГП 2-го поколения. Препараты этой группы последнего поколения не только блокируют H1-гистаминовые рецепторы, но и подавляют продукцию гистамина и других медиаторов поздней фазы

Таблица 1. Схема ступенчатой терапии аллергического ринита [5]

ИММУНОТЕРАПИЯ			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные интраназальные кромоны антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> интраназальные ГКС (предпочтительно) оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация интраназальных ГКС с одним из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные кромоны антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР) Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
<ul style="list-style-type: none"> Деконгестанты (интраназальные/оральные) Антихолинергики 			<ul style="list-style-type: none"> Оральные ГКС
Проверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step up) терапию			

аллергического ответа, с чем связано их противовоспалительное действие. Эти и другие фармакокинетические преимущества современных АГП (высокая степень сродства к H1-рецепторам, быстро наступающий и длительный эффект, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности) обуславливают предпочтение их другим лекарственным средствам [1, 17, 19, 22–26].

Самым удачным вариантом АГП 2-го поколения являются препараты, не метаболизируемые в печени, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Особое место в этой группе занимает **цетиризин**, который, наряду со всеми преимуществами неседативных антигистаминов, демонстрирует свойства, выделяющие его из ряда препаратов нового поколения и обеспечивающие его высокую клиническую эффективность и безопасность. В дополнение к антигистаминному эффекту цетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций — в дозе 10 мг 1 р./сут ингибирует позднюю фазу агрегации эозинофилов в коже и конъюнктиве пациентов, имеющих аллергические реакции. Цетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противозудно-судативным действием. Противовоспалительный эффект цетиризина обусловлен способностью ингибировать хемотаксис эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Таким образом, в поздней фазе аллергической реакции он задерживает высвобождение гистамина и миграцию эозинофильных гранулоцитов и облегчает позднюю фазу аллергической реакции. Более того, он уменьшает экспрессию молекул адгезии на мембраны эозинофильных и эпителиальных клеток и ингибирует IgE-зависимую активацию тромбоцитов (PAF) и высвобождение цитотоксичных посредников. Сродство к H1-рецепторам у цетиризина сопоставимо с таковым у астемизола, терфенадина (не зарегистрированных в настоящее время в РФ) и гидроксизина и выше, чем у лоратадина. Однако специфичность связывания H1-рецепторов у цетиризина очень высока, даже в высоких концентрациях он не оказывает антисеротонинового и антидопаминного действия. В терапевтических дозах цетиризин не вызывает седативного эффекта. Среди АГП 2-го поколения цетиризин и его изомер левоцетиризин обладают наименьшим сродством к M-холинорецепторам, а значит, практически полным отсутствием холинолитического действия [23–27].

Цетиризин на 93% связывается с белками плазмы крови и имеет низкий среди АГП объем распределения (V_d) — 0,5 л/кг («идеальным» является V_d от 0,1 до 0,6 л/кг) (табл. 2). V_d свидетельствует о преимущественной локализации препарата в плазме, межклеточном пространстве или внутри клеток. Чем этот показатель выше, тем больше препарата поступает в ткани и внутрь клеток. При малом V_d препарат преимущественно находится в сосудистом русле. Для АГП локализация в кровотоке является оптимальной — именно здесь находятся основные клетки-мишени (иммунокомпетентные клетки крови и эндотелий сосудов). Большая часть принятой дозы препарата (2/3) выводится почками в неизменном виде, около 10% — через кишечник [23–27].

Антигистаминное действие начинает развиваться значительно раньше у препаратов, не требующих предварительной активации в печени. Цетиризин обеспечивает быстрый антигистаминный эффект по сравнению

Таблица 2. Объем распределения антигистаминных препаратов 2-го поколения

Действующее вещество	Объем распределения (л/кг)
Цетиризин	0,5
Фексофенадин	5,4–5,8
Дезлоратадин	49
Эбастин	100
Лоратадин	119

с большинством других H1-гистаминоблокаторов (табл. 3). Начало эффекта у половины пациентов после разового приема отмечается уже через 20 мин, продолжительность составляет более 24 ч, после прекращения лечения сохраняется до 3 сут. На фоне курсового лечения толерантность к антигистаминному действию цетиризина не развивается.

Цетиризин имеет достаточную доказательную базу, с данным препаратом проведено наибольшее количество клинических исследований. По данным литературы, цетиризин является своеобразным эталоном противогистаминного и противоаллергического действия, используемым для сравнения при разработке новейших противоаллергических средств. Для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других антигистаминных средств, предпочтителен именно цетиризин. Большинство врачей при выборе АГП отдают предпочтение цетиризину [27].

Оптимальные терапевтические свойства и высокая безопасность цетиризина способствовали появлению и использованию в клинической практике значительного количества дженерических препаратов. В этом аспекте внимание аллергологов и оториноларингологов привлекает цетиризин производства международной фармацевтической компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. — **Цетрин®**. Это препарат с серьезной собственной доказательной базой и большой историей применения в России. В исследовании усредненной динамики концентрации цетиризина после приема оригинального препарата и препарата Цетрин® была продемонстрирована его биоэквивалентность оригинальной форме [28]. Цетрин® одобрен FDA и размещен в Orange Book («Оранжевой книге»). Высокая терапевтическая эффективность и безопасность препарата Цетрин® показаны на большом клиническом материале у пациентов с различными формами АР, крапивницей, атопическим дерматитом. Препарат практически не вызывает сонливости, не увеличивает вязкости бронхиального секрета, проявляет высокую эффективность при АР, как сезонном (интермиттирующем), так и круглогодичном (персистирующем), что убедительно подтверждено результатами клинических

Таблица 3. Скорость наступления эффекта антигистаминных препаратов 2-го поколения

Действующее вещество	Начало эффекта после приема препарата, мин	Время достижения максимальной концентрации $T_{C_{max}}$, ч
Цетиризин	20	1,0
Лоратадин	30	Активный метаболит — 2,5
Дезлоратадин	30	2,0–6,0 (в среднем 3,0)
Фексофенадин	60	2,6
Эбастин	60	Активный метаболит — 2,6–4,0

ЦЕТРИН®

НЕТ МЕСТА АЛЛЕРГИИ!

Dr.Reddy's 



- Действует уже через 20 минут*
- Точно в эпицентре аллергии

*Инструкция по медицинскому применению препарата Цетрин



Реклама Рег.номер: П №013283/01

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

исследований. На фоне приема препарата Цетрин® уже к 5–7-му дню терапии наблюдались значительное улучшение состояния больных и подавление всех симптомов ринита. Цетрин® в большей степени подавлял чихание, зуд, выделение слизи и в меньшей — заложенность носа, при этом он также уменьшал глазные симптомы: зуд и покраснение конъюнктивы, слезотечение. Результаты исследования продемонстрировали положительное влияние препарата Цетрин® у больных КАР в сочетании с БА не только на назальные проявления, но и на бронхообструкцию, а в комплексном лечении пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией на фоне АР при использовании данного АГП уменьшалась выраженность симптомов заболевания, ускорялось выздоровление и снижался риск развития осложнений [29–33].

Цетрин® широко применяется у взрослых и детей с 6 лет (в виде таблеток по 10 мг). Показаниями к применению у больных с патологией полости носа являются круглогодичный и сезонный АР, в т. ч. поллиноз (сенная лихорадка). Длительность применения препарата определяется врачом в зависимости от особенностей пациента и характера заболевания. Кроме патологии полости носа показаниями к применению препарата Цетрин®, в отличие от большинства других АГП, являются также аллергический конъюнктивит, крапивница, в т. ч. хроническая идиопатическая, зудящие аллергические дерматозы (атопический дерматит, нейродермит), ангионевротический отек (отек Квинке) [34]. Несомненным достоинством препарата Цетрин® является доступная стоимость, обеспечивающая возможность его применения различными слоями населения, в т. ч. длительными курсами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, идеальный подход к лечению пациентов с АР должен быть индивидуализированным, с особым вниманием следует относиться к идентификации и исключению триггеров во всех случаях АР. Ответственным практикующим врачам необходимо адекватно оценить соотношение выгод и рисков при выборе той или иной фармакотерапии, прежде чем решить, что назначать своим пациентам. Современная фармакотерапия АР, рекомендованная международными согласительными документами, является высокоэффективной, безопасной и имеет четкий алгоритм действий, соблюдение которого может позволить избежать проблем в ведении пациентов. Использование в лечении АР современных АГП последнего поколения позволяет повысить эффективность терапии, предупредить развитие осложнений и хронизацию заболевания, тем самым сократить экономические затраты. Вооружившись знаниями о современных подходах к диагностике и лечению АР, убедив больного в необходимости лечения, врач сможет гарантировать ему контроль над симптомами заболевания, обеспечив тем самым пациенту высокое качество жизни.

Литература.

1. 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.
2. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 108 (Suppl. 5). P. 147–334.
3. Min Y. G. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010. Vol. 2. P. 65–76.
4. Лусс Л. В., Зубербирт Т., Феденко Е. С., Горячкина Л. А. Конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллергических заболеваний» //

5. Бодня О. С. Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2016. № 1 (6). С. 50–62 [Bodnya O. S. Fenotipy rinita: differentsial'nyy diaгноз. // *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya*. 2016. № 1 (6). С. 50–62 (in Russian)].
6. Okayama Y., Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells // *Immunol Res*. 2006. Vol. 34. P. 97–115.
7. Prussin C., Metcalfe D. D. Ig E, mast cells, basophils, and eosinophils // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 111 (Suppl 2). P. 486–494.
8. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation // *Respir Med*. 2012. Vol. 106. P. 9–14.
9. Bradding P., Roberts J. A., Britten K. M. et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines // *Am J Respir Cell Mol Bio*. 1994. Vol. 10. P. 471–480.
10. Bradding P. The role of the mast cell in asthma: a reassessment // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 3. P. 45–50.
11. Lee N. A., Gelfand E. W., Lee J. J. Pulmonary T-cells and eosinophils: conspirators or independent triggers of allergic respiratory pathology? // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 107. P. 945–957.
12. Гушин И. С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина // Рос. аллергол. журн. 2006. № 4. С. 33–44 [Gushchin I. S. Raznoobraziye protivooallergicheskogo deystviya tsetirizina // *Ros. allergol. zhurn*. 2006. № 4. С. 33–44 (in Russian)].
13. Курбачева О. М., Ильина Н. И., Сидоренко И. В. и др. Современные антигистаминные препараты в лечении персистирующего аллергического ринита // *Consilium Medicum*. Т. 10. № 3. С. 104–106 [Kurbacheva O. M., Il'ina N. I., Sidorenko I. V. i dr. Sovremennyye antigistaminnyye preparaty v lechenii persistiruyushchego allergicheskogo rinita // *Consilium Medicum*. Т. 10. № 3. С. 104–106 (in Russian)].
14. Papadopoulos N. G., Bernstein J. A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy*. 2015. Vol. 70 (5). P. 474–494.
15. Powe D. G., Jagger C., Kleinjan A. et al. Entropy: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy // *Clin. Exp. Allergy*. 2003. Vol. 33 (10). P. 1374–1379.
16. Рязанцев С. В. Аллергический ринит — этиология, патогенез, особенности фармакотерапии. СПб.: Политехника-сервис, 2006. 28 с. [Ryazantsev S. V. Allergicheskii rinit — etiologiya, patogenez, osobennosti farmakoterapii. SPb.: Politekhniko-servis, 2006. 28 s. (in Russian)].
17. Ненашева Н. М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 29. № 1. С. 14–22 [Nenasheva N. M. Dostizheniye kontrolya allergicheskogo rinita s pomoshch'yu stupenchatoy terapii // *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015. Vyp. 29. № 1. С. 14–22 (in Russian)].
18. Попов Т. А., Думитреску Д., Бочварова А. и др. Сравнение результатов действия препаратов левоцетиризина и дезлоратадина на гистамин-индуцированную кожную реакцию в виде аллергической папулы и гиперемии в условиях *in vivo* // Рос. аллергол. журн. 2008. № 2. С. 73–77 [Popov T. A., Dumitresku D., Bocharova A. i dr. Sravneniye rezul'tatov deystviya preparatov levotsetirizina i dezloratadina na gistamin-indutsirovannuyu kozhnuyu reaktsiyu v vide allergicheskoy papuly i giperemii v usloviyakh *in vivo* // *Ros. allergol. zhurn*. 2008. № 2. С. 73–77 (in Russian)].
19. Church D. S., Church M. K. Pharmacology of antihistamines // *World Allergy Organ J*. 2011. Vol. 4 (3 suppl). P. 22–27.
20. Себекина О. В., Ненашева Н. М. Применение нового антигистаминного препарата в лечении аллергического ринита // *Consilium Medicum*. 2018. Т. 3. С. 67–72 [Sebekina O. V., Nenasheva N. M. Primeneniye novogo antigistaminnogo preparata v lechenii allergicheskogo rinita // *Consilium Medicum*. 2018. Т. 3. С. 67–72 (in Russian)].
21. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis // *Clin Ther*. 2009. Vol. 31. P. 921–944.
22. Терехова Е. П. Современные методы лечения сезонной аллергии: роль антигистаминных препаратов // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2016. Т. 1. С. 14–24 [Terekhova Ye. P. Sovremennyye metody lecheniya sezonnoy allergii: rol' antigistaminnykh preparatov // *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya*. 2016. Т. 1. С. 14–24 (in Russian)].
23. Leurs R., Church M. K., Taglialetta M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32. P. 489–498.
24. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity // *Inflamm Res*. 2003. Vol. 52 (Suppl 1). P. 49–50.
25. Gillard M., Benedetti M. S., Chatelain P., Baltés E. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines // *Inflamm Res*. 2005. Vol. 54 (9). P. 367–369.
26. Гушин И. С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H1-антигистаминных препаратов // Лечащий врач. 2009. Т. 5. С. 1–4 [Gushchin I. S. Perspektivy sovershenstvovaniya protivooallergicheskogo deystviya H1-antigistaminnykh preparatov // *Lechashchiy vrach*. 2009. Т. 5. С. 1–4 (in Russian)].
27. Гушин И. С. Цетиризин — эталон H1-антигистаминного средства [Gushchin I. S. Tsetirizin — etalon H1-antigistaminnogo sredstva (in Russian)] (Электронный ресурс). URL: <http://www.health-medic.com/articles/misteztvo/2009-08-01/60-70.pdf> (Дата обращения: 16.07.2018).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека

Профессор Т.В. Латышева, к.м.н. Е.А. Латышева, И.А. Манто

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Наследственный ангиоотек с дефицитом С1-ингибитора (НАО) — это орфанное заболевание, характеризующееся развитием отеков глубоких слоев дермы и слизистых оболочек. Отеки могут носить изнурительный характер, значительно снижать качество жизни пациента и нередко приводят к инвалидизации и даже к летальному исходу. Отеки могут возникать как без видимых причин, так и под воздействием различных триггерных факторов. Одной из наиболее частых причин развития отеков является механическое воздействие, и наиболее часто приводят к развитию именно жизнеугрожающих отеков различные медицинские вмешательства: инвазивные методы обследования, стоматологические манипуляции, операции. Поэтому пациенты с НАО часто оказываются в ситуации, когда им отказывают в необходимом обследовании или лечении из страха развития отека, или же, напротив, медицинское вмешательство проводится без должной подготовки, следствием чего является необходимость проведения реанимационных мероприятий. Сами пациенты, опасаясь развития отека, отказываются от необходимой медицинской помощи. Осложняет ситуацию и низкая осведомленность врачей о редком заболевании. На сегодняшний день разработаны рекомендации в практику позволяющие свести к минимуму риск развития отеков у пациентов с НАО. Внедрение данных рекомендаций в практику позволяет не только провести необходимое вмешательство без осложнений, но и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, НАО, краткосрочная профилактика, С1-ингибитор, Беринерт, даназол, ангиоотек, брадикинин.

Для цитирования: Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 53–58.

ABSTRACT

Short-term prophylaxis of hereditary angioedema

T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto

“National Research Center — Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Hereditary angioedema (HAE) due to the deficiency of the C1-inhibitor is an orphan disease characterized by derma deep layers' and membrane mucosa's edema development. Edema can be debilitating, it can significantly reduce patient's quality of life and often lead to disability and even to death. Edema can occur both for no apparent reason, and under the influence of various trigger factors. Injury is one of the most common causes of edema, while there is a special group of triggers, which most often provoke life-threatening edema: various medical interventions such as diagnostic, dental and surgical. That is why patients with HAE are often denied the necessary examination or treatment due to the fear of edema, or, vice versa, medical interventions are provided without proper preparation, which leads to resuscitation, including tracheostomy. In addition, patients themselves are afraid of the edema development and reject the necessary medical care. Low awareness of medical staff about this rare disease worsens the situation. For today, there are some recommendations which have been developed to reduce the risk of edema. The introduction of these recommendations into practice allows not only to perform the required intervention without complications, but also to improve the quality of patient's life.

Key words: hereditary angioedema, HAE, short-term prophylaxis, C1-inhibitor, Berinert, danazol, angioedema, bradykinin.

For citation: Latysheva T.V., Latysheva E.A., Manto I.A. Short-term prophylaxis of hereditary angioedema // RMJ. 2018. № 8(1). P. 53–58.

Этиология НАО

Наследственный ангионевротический отек с дефицитом С1 ингибитора (НАО) — заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются рецидивирующие отеки слизистых оболочек и глубоких слоев дермы различной локализации, в т. ч. жизнеугрожающей [1, 2]. К развитию отеков приводит повышенное высвобождение медиатора брадикинина (низкомолекулярного нанопептида, вызывающего увеличение прони-

цаемости сосудистой стенки и экстравазацию плазмы) вследствие дефицита или нарушения функциональной активности ингибитора С1-эстеразы (С1-ИНГ) [3–5]. Наиболее часто в основе развития заболевания лежит мутация в гене SERPING1, в настоящее время описаны и мутации в других генах при данном заболевании, но они встречаются существенно реже. Описано уже более 250 причинно-значимых мутаций. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу, однако, подобно другим

аутосомно-доминантным заболеваниям, семейная история не всегда прослеживается: в 25% случаев НАО развивается из-за спонтанной мутации. НАО — крайне редкое заболевание, его распространенность может различаться в разных регионах и составляет примерно 1:50 000 человек. Такая невысокая распространенность приводит к крайне низкой осведомленности врачей о заболевании и, как следствие, к его плохой и поздней выявляемости, а также к неправильной тактике ведения и подбору терапии. НАО без дефицита С1-ингибитора (устаревшее название — НАО III типа) встречается крайне редко, истинная его распространенность неизвестна, и в данной статье этот тип заболевания рассмотрен не будет [1–5].

Диагностика НАО

С целью диагностики НАО с дефицитом С1-ИНГ используются показатели уровня С1-ИНГ и его функциональной активности, а также уровня С4 компонента комплемента в крови (табл. 1). НАО I типа (85% случаев) диагностируется в случае, когда уровень С1-ИНГ составляет менее 30% от нормы. НАО II типа (15% случаев) диагностируется при выявлении снижения функциональной активности С1-ИНГ более чем на 50% от нормы при нормальном или повышенном уровне С1-ИНГ. Для постановки диагноза изменения должны быть зарегистрированы не менее чем в 2 исследованиях, которые необходимо повторить с интервалом 1–3 мес. Уровень С4 компонента комплемента у пациентов с НАО I и II обычно снижен (<50% от нормы), но низкая чувствительность и специфичность данного анализа ограничивают его диагностическую ценность, поэтому данный показатель может быть использован только в качестве скринингового маркера для отбора пациентов в связи с его доступностью в рутинной практике и низкой ценой [1, 7, 8]. Секвенирование гена SERPING1 также может быть полезным при постановке диагноза (особенно для детей и при пренатальном обследовании), однако данное обследование является более дорогостоящим, и при его стандартном проведении могут быть пропущены некоторые мутации, например, образование скрытых сайтов сплайсинга [2].

Клинические проявления НАО

Основными клиническими проявлениями НАО являются периферические отеки, абдоминальные атаки (обусловленные отеком стенки кишки) и отеки верхних дыхательных путей (ВДП). Практически все пациенты с НАО страдают от рецидивирующих периферических отеков — это наиболее частое клиническое проявление заболевания. Характерной особенностью отеков является отсутствие крапивницы и изменений кожных покровов (покраснение, температура) над отеком. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека. Наиболее частая локализация — верхние и нижние конечности. В отличие

от гистаминовых, отеки, обусловленные брадикинином, нарастают более медленно, но и более медленно регрессируют. В среднем отек сохраняется около 72 ч [6, 7, 9].

Следующим по частоте симптомом (прослеживается более чем у 50% больных) являются абдоминальные атаки, которые могут возникать как вместе с периферическими отеками, так и изолированно, что существенно затрудняет диагностику. Клиническая картина может варьировать от легкого дискомфорта до симптомов «острого живота», которые становятся причиной необоснованных хирургических вмешательств. С помощью УЗИ и КТ органов брюшной полости можно выявить отек участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза [7, 9–11].

Наибольшую угрозу для жизни пациента несут отеки ВДП: отек гортани, отек языка, отек связочного аппарата и небной занавески. Клинически это проявляется нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором. Следует оценить звучность голоса, возможность глотательных движений, провести осмотр доступных обследованию ВДП. Время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо и может составлять от 20 мин до 14 ч. Отеки ВДП могут быть первым клиническим проявлением заболевания [1, 2, 9].

Тяжесть клинических проявлений заболевания у разных пациентов сильно отличается даже в рамках одной семьи, т. е. течение заболевания не зависит от варианта вызвавшей его мутации [1, 2, 7–9].

ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ НАО

Атаки у пациентов с НАО носят, как правило, непредсказуемый характер, однако хорошо известны многие триггерные факторы, при воздействии которых риск развития отека значительно возрастает. В качестве триггеров могут выступать: эмоциональное напряжение, физические нагрузки, механическая травма (даже самая незначительная, например, давление от ремня или обуви), инфекционные заболевания, использование некоторых препаратов (некоторые контрацептивы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II), укусы насекомых, ряд продуктов питания (острое, пищевые добавки, алкоголь), изменения погоды [1, 2, 7, 12].

К триггерным факторам, сопряженным с повышенным риском развития отеков (в т. ч. жизнеугрожающей локализации), относятся многие медицинские процедуры: стоматологические манипуляции, инвазивные методы исследования и лечения, хирургические вмешательства (в особенности связанные с необходимостью применения интубационного наркоза). Отеки, связанные с этими процедурами, как правило, возникают в течение ближайших 2 сут от проведения манипуляции. Очень важно помнить, что манипуляции, в прошлом проведенные без осложнений, не являются гарантией безопасности каждого последующего медицинского вмешательства [12–14].

Редко пациентам с НАО отказывают в проведении обследования и лечения ввиду низкой осведомленности врачей о тактике ведения таких пациентов. Кроме того, сами пациенты живут, опасаясь внезапных ангиоотечек, и поэтому стараются избегать всех провоцирующих факторов, в т. ч. и необходимых медицинских вмешательств. Это приводит к еще большему снижению качества жизни больных

Таблица 1. Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангиоотека

Показатель	НАО I типа	НАО II типа
Уровень С1-ингибитора	↓ (<30% от нормы)	N/↑
Функциональная активность С1-ингибитора	↓ (<50% от нормы)	↓ (<50% от нормы)
С4	↓ (<50% от нормы)	↓ (<50% от нормы)

в связи с ростом сопутствующей патологии [11–14]. В свою очередь, наличие некомпенсированных хронических заболеваний (например, кариеса, тонзиллита, холецистита) также является триггерным фактором развития отеков, поэтому при отсутствии адекватной коррекции таких заболеваний формируется порочный круг, прогрессивно ухудшающий течение основного заболевания [11]. В связи с этим наличие четкого протокола ведения пациента перед медицинским вмешательством имеет огромное значение для минимизации риска развития осложнений, а следовательно, для снижения инвалидизации и смертности. Кроме того, наличие такого плана значительно повышает шанс пациентов на своевременное оказание качественной медицинской помощи [15]. Огромное значение постановки верного диагноза и подбора адекватной терапии для пациента было наглядно продемонстрировано в исследовании, проведенном K. Bork et al.: из 70 рассмотренных летальных случаев от асфиксии во время обструкции дыхательных путей у 63 пациентов не был уставлен диагноз, и только у 7 пациентов заболевание было верифицировано [9].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С НАО

В данной статье будут освещены аспекты подготовки пациентов с НАО к медицинским вмешательствам и инвазивным процедурам, т. е. вопросы краткосрочной профилактики.

В 2012 г. H. Farkas et al. опубликовали данные исследования, подтверждающие эффективность краткосрочной профилактики у пациентов с НАО. Были проанализированы данные анамнеза пациентов с НАО относительно развития осложнений после оперативных и диагностических вмешательств до и после постановки диагноза, т. е. до и после внедрения краткосрочной профилактики в план ведения больных. Ввиду сложности сбора валидных данных стоматологические манипуляции не учитывались. Были получены следующие результаты: только в 3 из 55 случаев развивались отеки после медицинского вмешательства у пациентов с НАО, получавших краткосрочную профилактику, в то время как без этой терапии отеки развивались в 39 из 89 случаев, что свидетельствует о значительной статистической разнице (тест Фишера, $p < 0,0001$) [15].

Согласно имеющимся данным, основанным на принципах доказательной медицины, при проведении инвазивных медицинских вмешательств пациентам с НАО рекомендуется соблюдать следующие общие правила:

1. Использовать препарат для краткосрочной профилактики (ингибитор С1-эстеразы — Беринерт) для подготовки к плановым и срочным вмешательствам за 1–6 ч до процедуры. При его отсутствии в качестве препаратов второй линии могут быть использованы свежезамороженная плазма и даназол [1, 2, 6, 8].
2. Не прерывать прием базисной терапии (если пациент ее получает) [1].
3. Иметь при себе препарат для лечения отеков (ингибитор С1-эстеразы Беринерт или антагонист брадикининовых В2-рецепторов (икатибант) в дозе, необходимой для купирования 2 атак. Следует убедиться в том, что пациент и персонал обучены технике введения препаратов [1, 2, 6, 8, 14].
4. Избегать, если возможно, интубационного наркоза и отдавать предпочтение другим видам анестезии [1, 14].

5. Предпочитать проводниковую анестезию общей анестезии [14].
6. Обеспечить возможность проведения реанимационных мероприятий, в частности по восстановлению проходимости дыхательных путей [14].
7. Убедиться, что пациент не получает запрещенные при НАО препараты: иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащие препараты [1, 2, 6, 8].
8. Помнить, что поскольку отеки при НАО обусловлены действием брадикинина, данная группа отеков нечувствительна к использованию сГКС, антигистаминных средств и адреналина, следовательно, использовать эти препараты для краткосрочной профилактики и купирования отеков не имеет смысла [1, 2, 16].

Согласно последней редакции международных рекомендаций по ведению пациентов с НАО, единственным препаратом для краткосрочной профилактики, основанной на принципах доказательной медицины (как при плановом, так и при срочном медицинском вмешательстве), является концентрат плазматического С1-ИНГ [2]. Это концентрат ингибитора С1-эстеразы, полученный из донорской крови, оказывающий влияние на все звенья патогенеза при лечении НАО. На территории России зарегистрирован единственный препарат ингибитора С1-эстеразы — **Беринерт**. Беринерт подтвердил свою эффективность и безопасность в клинических испытаниях как за рубежом, так и на территории РФ. Во всем мире Беринерт является препаратом С1-ИНГ с более чем 30-летним опытом применения (более 500 тыс. курсов лечения). Опубликованы данные о его безопасном использовании у всех возрастных категорий больных, в т. ч. у детей и беременных женщин [16, 17]. Поэтому при наличии выбора следует всегда отдавать предпочтение именно этому препарату, особенно если планируется объемное медицинское вмешательство или нет возможности избежать интубационного наркоза [1, 2].

Концентрат С1-ИНГ должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры. Согласно инструкции, принятой на территории Российской Федерации, профилактическая доза препарата перед инвазивной процедурой или оперативным вмешательством составляет 1000 МЕ для взрослого и 15–30 МЕ/кг для ребенка. Препарат вводится внутривенно [2, 18]. Проведение такой премедикации позволяет свести к минимуму риск возможных жизнеугрожающих отеков, однако необходимо помнить, что даже применение концентрата донорского С1-ИНГ эстеразы человека не дает абсолютной гарантии: есть сообщения о клинических случаях и сериях случаев, когда отеки развивались даже после относительно малых операций на фоне премедикации [2, 15, 19]. Поэтому даже при проведении премедикации на время оперативного вмешательства пациент должен иметь с собой средства для купирования острых отеков [1, 2].

К сожалению, в рутинной практике в России применение Беринерта может быть ограничено ввиду низкой обеспеченности пациентов и медицинских учреждений данным препаратом. В такой ситуации необходимо готовить пациента к планируемому вмешательству с помощью препаратов второй линии: даназола, свежезамороженной плазмы, антифибринолитиков.

При плановых медицинских вмешательствах в качестве лекарства для краткосрочной профилактики может быть

использован даназол. Данный препарат относится к фармакологической группе аттенуированных андрогенов. К настоящему времени накоплен очень большой опыт использования аттенуированных андрогенов при НАО. Даназол назначают по схеме 200 мг/сут 7 дней до и 4–5 дней после оперативного вмешательства (если пациент находился на базисной терапии даназолом, то дозу увеличивают в 2 раза от исходной) с дальнейшей отменой или переходом на прежнюю дозу базисной терапии [1, 14, 20]. Следует помнить, что аттенуированные андрогены имеют достаточно много побочных эффектов, и есть категории пациентов, которым противопоказано назначение этих препаратов, несмотря на их эффективность. Однако короткие курсы даназола, как правило, не имеют клинически значимых последствий для здоровья пациента [14].

Несмотря на постановление правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента», многие пациенты и лечебные учреждения не обеспечены специализированными препаратами для краткосрочной профилактики отеков при НАО [22]. При отсутствии даназола и Беринерта единственным доступным средством, способным снизить риск развития отека во время медицинского вмешательства, является нативная или свежезамороженная плазма, которая также является донором ингибитора С1-эстеразы. Ее назначают в дозе 250,0 мл за 1–6 ч до процедуры. Кроме того, при плановом оперативном вмешательстве возможно совместное использование даназола и плазмы. Так как плазма не стандартизирована по содержанию С1-ИНГ и может содержать такие компоненты, как XII фактор свертывания крови, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, ее переливание не всегда может привести к ожидаемому эффекту. Описаны случаи не только отсутствия эффекта от введения плазмы, но и усиления отеков [1, 6, 20]. Кроме того, безопасность плазмы в сравнении с таковой препаратов С1-ИНГ значительно ниже, что связано с более высоким риском передачи трансмиссивных инфекций, а также с аллосенсибилизацией [2].

В настоящее время не рекомендуется использование антифибринолитиков в качестве препаратов для краткосрочной профилактики, по крайней мере в качестве монотерапии [2]. Ряд экспертов считают, что возможно использование аминокaproновой кислоты в качестве дополнительного метода профилактики развития отеков: в дополнение к даназолу рекомендуется введение аминокaproновой кислоты в/в капельно 200,0 мл [1]. Также перед проведением стоматологических манипуляций применяют полоскание полости рта 5% раствором аминокaproновой кислоты.

В том же исследовании Farkas et al. (2012) было проведено сравнение препаратов, используемых для краткосрочной профилактики. В исследовании были рассмотрены 134 манипуляции (стоматологические, диагностические или хирургические), проведенные 57 пациентам с НАО на фоне краткосрочной профилактики. Беринерт был назначен в 87 случаях, даназол — в 38, транексамовая кислота — в 9. На фоне премедикации транексамовой кислотой отек развился в 3 из 9 случаев (33%), даназолом — в 5 из 38 (13%), Беринертом — только в 5 из 87 случаев (6%). Таким образом, это исследование явилось од-

ним из подтверждающих более высокую эффективность Беринерта в качестве метода краткосрочной профилактики в сравнении с другими препаратами [16].

Гораздо чаще, чем с медицинскими вмешательствами, пациенты сталкиваются с бытовыми триггерными факторами, это могут быть стрессовые ситуации (экзамен, переезд, личные переживания), менструации, инфекционные заболевания, укусы насекомых, физические нагрузки. Воздействие некоторых триггерных факторов нередко известно заранее, поэтому возможно к ним подготовиться. При невозможности проведения профилактики С1-ИНГ рекомендуется назначение даназола (или увеличение его дозы) по схеме, рекомендуемой для подготовки к медицинским манипуляциям. У некоторых пациентов (при доказанной ранее эффективности) возможно назначение или увеличение дозы транексамовой кислоты. Также считается эффективным назначение или удвоение дозы препарата на период инфекционных заболеваний (начиная с предоперационного этапа).

Перед проведением медицинского вмешательства необходимо тщательно собрать информацию о лекарственных средствах, принимаемых пациентом. Некоторые препараты существенно ухудшают течение заболевания и увеличивают риск развития отеков, в т. ч. жизнеугрожающих. К таким препаратам относятся иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащие препараты. Эти лекарства должны быть немедленно заменены на препараты из других фармакологических групп [1, 16].

Существуют особенности краткосрочной профилактики развития отеков у детей, а также беременных и кормящих женщин. В данных группах использование других препаратов, кроме концентрата ингибитора С1-эстеразы человека Беринерта, крайне нежелательно [16, 22–25]. Беременным и кормящим женщинам противопоказан прием даназола в течение всего периода беременности и лактации. Роды пациенток с НАО должны проходить исключительно в медицинском учреждении, предварительно необходима консультация аллерголога-иммунолога. Практика показывает, что физиологические неосложненные роды крайне редко осложняются ангиоотечком, несмотря на серьезную механическую травму, однако большинство экспертов считает необходимым проведение премедикации с целью минимизации возможных рисков. Пациентка должна находиться под пристальным наблюдением на срок не менее чем 72 ч после родов и иметь при себе препараты для купирования отека не менее чем на 2 атаки. В случае необходимости проведения кесарева сечения, эпизиотомии, вакуум-экстракции и других вмешательств необходимо применение концентрата ингибитора С1-эстеразы человека, а случае его отсутствия — свежезамороженной плазмы. Если нет немедленного доступа к препаратам, не следует откладывать медицинское вмешательство, препараты можно ввести позднее, как только это станет возможно [24, 25].

Для детей также является предпочтительным использование концентрата ингибитора С1-эстеразы человека в дозе 15–30 МЕ/кг массы тела за 1–6 ч до процедуры. Если препарат недоступен, возможно использование свежезамороженной плазмы 10 мл/кг массы тела за 1 ч до процедуры. При плановом вмешательстве возможно использование даназола (при коротком курсе вероятность развития побочных эффектов сведена к минимуму) в дозе 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) в течение 5–7 дней до процедуры и 2–3 дня после нее. Если



- Показан для лечения и профилактики острых приступов НАО¹
- Воздействует на основную причину возникновения приступов НАО²
- Обеспечивает быстрый терапевтический эффект с началом действия в течение 30 мин^{3,4}
- Действует длительно – с очень низким риском возобновления симптомов или необходимости повторного введения препарата^{2,3}
- Разрешено самостоятельное введение в домашних условиях¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕРИНЕРТ®

Группировочное наименование: ингибитор С1-эстеразы человека. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав. Действующее вещество: ингибитор С1-эстеразы человека 400–625 МЕ (500 МЕ) в 1 флаконе с лиофилизатом. **Показания к применению.** Наследственный ангионевротический отек (НАО) I или II типа. Лечение и профилактика острых приступов НАО. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет. **Форма выпуска.** Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 500 МЕ. По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону

с растворителем и 1 устройству для добавления растворителя со встроенным фильтром с инструкцией по применению в картонной пачке. Дополнительно прилагается комплект для внутривенного введения. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 30 месяцев. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БЕРИНЕРТ® ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Беринерт®. Регистрационный номер ЛП-001607. 2. Weiler CR, Van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:958-972. 3. Creig TJ et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:801-8. 4. Creig TJ et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks – final results of the I.M.P.A.C.T. study. *Allergy.* 2011. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x.

имеются абсолютные противопоказания к использованию андрогенов, возможно применение транексамовой кислоты (20–40 мг/кг/сут, разделенные на 3–4 дозы) в течение 2 дней до и после процедуры [16, 22, 23]. Но необходимо учитывать, что, согласно инструкции, даназол противопоказан к применению у детей и применяется «off label» и только при недоступности С1-ИНГ.

Любая профилактическая премедикация не исключает развития «прорывных» приступов, поэтому пациенты должны быть не только обеспечены препаратами (Беринерт или икатибант) для купирования отеков, но при недостаточном ответе на фармакотерапию должна быть возможность осуществления интубации. Пациента следует оставить под наблюдением анестезиолога-реаниматолога при появлении первых признаков компрессии ВДП [2, 15].

На сегодняшний день основной проблемой при ведении больных с НАО в нашей стране является низкая осведомленность врачей об этом заболевании и, как следствие, его низкая выявляемость. Пациентов годами ведут с неверными диагнозами, назначают неподходящую терапию (или не назначают вовсе), отказывают в проведении актуальной медицинской помощи. В нашей практике часто встречаются пациенты, у которых развитие отеков после стоматологической манипуляции расценивается как лекарственная непереносимость местных анестетиков, из-за этого им проводят многие болезненные манипуляции без анестезии (что также может привести к отеку) или отказывают в помощи. К счастью, на сегодняшний день в арсенале врачей достаточно препаратов, позволяющих минимизировать риск развития осложнений на фоне медицинской манипуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беринерт — препарат относительно новый на российском фармакологическом рынке, но он уже успел продемонстрировать свою эффективность в качестве препарата и для купирования отеков, и для долгосрочной и краткосрочной профилактики. Безусловно, по показателям безопасности и эффективности данный препарат является «золотым стандартом» и препаратом выбора в качестве краткосрочной профилактики. К сожалению, обеспеченность Беринертом в нашей стране крайне низка, однако его отсутствие ни в коем случае не должно становиться основанием для отказа в проведении необходимого медицинского вмешательства. При этом, учитывая более высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений на фоне премедикации свежемороженой плазмой и даназолом, медицинские работники должны быть готовы к оказанию помощи в необходимом объеме для купирования возможной атаки НАО. Для минимизации рисков и улучшения прогноза при проведении медицинского вмешательства требуется коллегиальное ведение пациента лечащим врачом-специалистом и аллергологом-иммунологом. Следует помнить, что риск развития отека на фоне или после медицинского вмешательства может быть значительно повышен за счет периперативного стресса, который испытывает пациент. Причиной тревоги может быть как сама медицинская манипуляция, так и ожидание осложнений в виде отеков. С целью контроля беспокойства пациента прежде всего необходимо провести беседу с ним, чтобы он имел представление о плане вмешательства, действиях, принятых для минимизации риска развития отеков, а также

о доступности реанимационной помощи. При необходимости следует провести психоневрологическую консультацию и подобрать соответствующую терапию.

Подводя итог сказанному выше, хочется отметить, что долгожданное появление в России высокоэффективного и безопасного средства для краткосрочной профилактики ангиоотечков — С1-ИНГ (Беринерта) позволяет оказывать медицинскую помощь пациентам с НАО на качественно ином уровне, обеспечивая не только безопасность пациенту, но и «спокойствие» врачу. При правильном проведении премедикации потенциально жизнеугрожающие манипуляции (такие как удаление зубов, эндоскопические исследования, роды и др.) становятся рутинными и для пациентов с НАО. При отсутствии С1-ИНГ необходимо проводить премедикацию препаратами второй линии (даназол, плазма), понимая, что данные средства не могут рассматриваться как адекватная альтернатива С1-ИНГ и гарантировать такую же степень безопасности. Поэтому подобные манипуляции следует проводить в медицинских учреждениях, оснащенных блоком интенсивной терапии.

И все же одной из главных составляющих успеха является повышение осведомленности о данном заболевании как аллергологов-иммунологов, так и смежных специалистов, поскольку своевременно поставленный диагноз и правильная тактика лечения способны снизить смертность и риск инвалидизации и повысить уровень качества жизни больных.

Литература

- Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 461–482 [Il'ina N.I., Khaitov R.M. Allergologiya i immunologiya: natsional'noye rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009. S. 461–482 (in Russian)].
- Maurer M., Magerl M., Ansotegui I. et al. The international WAO/EAAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. P. 1–22. doi: 10.1111/all.13384.
- Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Pol Arch Med Wewn*. 2016. Vol. 126 (1–2). P. 76–85.
- Cicardi M., Suffritti C., Perego F., Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26 (4). P. 212–221.
- Bas M., Adams V., Suvorava T. et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin // *Allergy*. 2007. Vol. 62 (8). P. 842–856.
- Craig T., Aygören-Pürsün E., Bork K. et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema // *World Allergy Organ J*. 2012. Vol. 5 (12). P. 182–199.
- Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21 (5). P. 333–347.
- Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69 (5). P. 602–616.
- Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130 (3). P. 692–697.
- Ali M.A., Borum M.L. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know // *Clin Exp Gastroenterol*. 2014. Vol. 7. P. 435–445.
- Rubinstein E., Stolz L.E., Sheffer A.L. et al. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency // *BMC Gastroenterology*. 2014. Vol. 14. P. 71.
- Zotter Z., Csuka D., Szabó E. et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Orphanet J Rare Dis*. 2014. Vol. 9. P. 44.
- Williams A.H., Craig T.J. Perioperative management for patients with hereditary angioedema // *Allergy Rhinol (Providence)*. 2015. Vol. 6 (1). P. 50–55.
- MacBeth L.S., Volcheck G.W., Sprung J., Weingarten T.N. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema // *J Clin Anesth*. 2016. Vol. 34. P. 385–391.
- Farkas H., Zotter Z., Csuka D. et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor — a long-term survey // *Allergy*. 2012. Vol. 67 (12). P. 1586–1593.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией

Д.В. Шабанов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность изучения аллергических заболеваний (АЗ) обусловлена тенденцией к росту их распространенности как в развитых, так и в развивающихся странах. Распространенность АЗ в большинстве стран мира составляет 10–30% среди городского и сельского населения. В разных регионах России распространенность АЗ достигает 19–40% среди взрослого населения и свыше 27% среди детей и подростков. В данной статье освещаются понятие атопии, генетические механизмы и средовые факторы ее реализации. Рассмотрены основные аспекты патогенеза аллергического ринита как самой часто встречающейся патологии у пациентов с атопией, проблема крапивницы — аллергодерматоза со множеством этиологических факторов. Показано, что наличие атопии у пациентов с крапивницей, безусловно, оказывает влияние на ее течение и тяжесть воспалительного процесса. Рассмотрены особенности антигистаминной терапии современными препаратами 2-го поколения и их влияние на звенья воспалительного процесса. Приведены данные исследований эффективности и безопасности различных антигистаминных препаратов, в т. ч. эбастина в увеличенной дозировке.

Ключевые слова: аллергический ринит, крапивница, атопия, гистамин, антигистаминные препараты, эбастин, Эспа-Бастин.

Для цитирования: Шабанов Д.В. Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 59–63.

ABSTRACT

Therapy with antihistamine medications with allergic rhinitis and urticaria in patients with atopia

D.V. Shabanov

“National Research Center — Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Relevance of study of allergic diseases (AD) is conditioned by a tendency to increase in prevalence both in developed and developing countries. The prevalence of AD in most countries of the world is from 10 to 30% of urban and rural populations. In various regions of Russia, the prevalence of AD ranges from 19 to 40% among adult population and over 27% in children and adolescents. This article highlights a concept of atopy, genetic mechanisms and environmental factors of its implementation. Main aspects of pathogenesis of allergic rhinitis are considered as the most common pathology in patients with the atopy. And a problem of urticaria — an allergic dermatosis with a lot of etiological factors, is shown that presence of the atopy in patients with the urticaria certainly has an effect on its course and severity of inflammatory process. Features of antihistamine therapy with modern drugs of the second generation, and their influence on links of the inflammatory process are considered. Data studies on efficacy and safety of various antihistamines, including ebastine in increased dosage, is presented.

Key words: allergic rhinitis, urticaria, atopy, histamine, antihistamines, ebastine, Espas-Bastin.

For citation: Shabanov D.V. Therapy with antihistamine medications with allergic rhinitis and urticaria in patients with atopia // RMJ. 2018. № 8(1). P. 59–63.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) во всем мире постоянно растет как в развитых, так и, особенно, в развивающихся странах. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность АЗ в таких странах, как Германия, Англия, Франция, составляет 10–30% среди городского и сельского населения [1, 2]. По данным, опубликованным ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, распространенность АЗ в разных регионах России составляет 19–40% среди взрослого населения и свыше 27% среди детей и подростков [3]. В Европе и США около 20% населения страдают аллерги-

ей, а первые симптомы регистрируются у 40–50%, причем в некоторых экологически неблагоприятных районах их распространенность достигает 60% [4].

Значительная роль в столь широком распространении АЗ принадлежит атопии. Термин «атопия», или «странная болезнь», был впервые предложен А.Ф. Соса и Р.А. Кооке для обозначения семейных случаев бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР) и атопического дерматита (АтД), или экземы [5]. В современной аллергологии понятие атопии утверждено номенклатурным комитетом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии в 2001 г. Атопия — это индивидуальная или семей-

ная предрасположенность к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов, обычно протеинов, и к развитию таких симптомов, как астма, риноконъюнктивит или экзема (дерматит) [6].

Проблема выяснения эпидемиологии атопии весьма затруднительна, если не сказать нерешаема. Связано это прежде всего с тем, что атопия сама по себе не является отдельной нозологией, атопический профиль у пациента — отягощающий фактор течения различных заболеваний. Известно утверждение, что АЗ передается ребенку в 50% случаев, если от него страдает хотя бы один из родителей, и в 75% случаев, если оно имеется и у отца, и у матери. По некоторым данным, такими заболеваниями страдают до 10% населения.

Наследственный характер атопии свидетельствует о роли генетических факторов в его детерминации. Многочисленные данные, полученные в близнецовых и эпидемиологических исследованиях, однозначно указывают на генетическую предрасположенность к атопии, а современные работы с изучением генома конкретизируют, какие именно наследственные факторы имеют для этого наибольшее значение [7].

В настоящее время опубликованы результаты 12 широкогеномных скрининговых исследований по проблемам атопии, АтД и БА с тестированием большого количества маркеров, равномерно распределенных по всем хромосомам человека. Согласно результатам этих работ, гены атопии и связанных с ней заболеваний расположены в основном в 10 участках генома человека [7, 8]. Установлено, что гены, ответственные за развитие аллергии, локализованы преимущественно на 5, 6, 11 и 14-й хромосомах [9]. Одной из главных хромосом, связанных с атопией, является хромосома 5q31-33. На ней локализованы гены, кодирующие продукцию IL-3, -4, -5, -6, -9, -13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Также установлена связь атопических заболеваний с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости, например, выявлена положительная ассоциация АтД с антигенами HLA-A24, -B5, -B9, -B12 и -B27 [10].

Однако, как говорилось выше, наличие генетической предрасположенности не всегда приводит к развитию заболевания, реализация генетических факторов осуществляется под действием факторов окружающей среды и других экзогенных стимулов, чаще всего это аллергенное воздействие. Развитию атопических заболеваний также способствуют стрессы, хроническая усталость, экзогенные интоксикации.

Влияние окружающей среды продемонстрировано в гигиенической теории возникновения аллергии, которая была предложена в 1989 г. английским эпидемиологом Дэвидом Страчаном. Его гипотеза в качестве основной причины возникновения атопии рассматривает снижение микробной нагрузки на организм ребенка. Улучшение условий жизни и даже такой фактор, как уменьшение размера семьи влияют на частоту контакта с бактериальными антигенами, и это приводит к преобладанию Th2-клеточного иммунного ответа над Th1-клеточным, их баланс нарушается, что и способствует развитию аллергии.

Таким образом, атопия является весьма неблагоприятным отягощающим фактором, представляющим собой чрезмерный IgE-опосредованный иммунный ответ при аллергических реакциях 1-го типа.

Наиболее часто встречающимися АЗ являются АР, атопическая БА и АтД. Крапивницу принято считать

аллергодерматозом, который представляет собой полиэтиологический симптомокомплекс. Истинная аллергическая крапивница встречается редко, однако наличие атопии у пациента, безусловно, оказывает влияние на ее течение и тяжесть воспалительного процесса.

Из всего многообразия АЗ в настоящей статье рассмотрены АР (как самый частый аллергоз) и крапивница, особенности их течения у больных с атопией, а также значимость антигистаминных препаратов в составе комплексной терапии.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

АР — заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 ч и более хотя бы 2-х из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими АЗ, такими как аллергический конъюнктивит, АтД, БА. АР рассматривается как фактор риска развития БА. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [11, 12].

АР входит в пятерку наиболее распространенных хронических заболеваний и, по данным исследований международной программы ISAAC, регистрируется у 10–30% взрослого населения и у 42% детей [13–16].

Классификация АР

Вопросы классификации и рационального лечения различных форм АР постоянно пересматриваются на основании огромного числа работ, посвященных изучению патогенеза заболевания и эффективности различных методов его лечения с позиций доказательной медицины. Полученные данные представлены в основных международных, региональных клинических рекомендациях и позиционных документах ВОЗ [17].

Патогенез и клиническая картина АР

Основными симптомами АР являются зуд, чихание и водянистые выделения из носа, которые развиваются в результате реакции гиперчувствительности немедленного типа, заключающейся в IgE-зависимой активации тучных клеток в слизистой оболочке полости носа под действием аллергенов. Эти симптомы могут утомлять и раздражать, негативно влиять на качество жизни больного.

Попадая в организм, аллерген фрагментируется в антиген-презентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Th2-клеткам. Th2-клетки в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности, интерлейкины IL-4, -5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганды для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшиеся аллерген-специфические IgE фиксируются на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Таким образом завершается процесс сенсибилизации организма к конкретному аллергену. При наличии у пациента атопии дан-

ный процесс проходит более интенсивно, и часто развивается сенсibilизация ко многим аллергенам.

При повторном поступлении аллерген связывается с IgE, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов, следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D₂, сульфидопептидные лейкотриены C₄, D₄, E₄), фактор активации тромбоцитов, активация плазменных кининов. Высвобождаемые медиаторы содержатся в гранулах или в оболочке клеток. При этом триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза вызывают повреждение межклеточного соединительнотканного матрикса. Гистамин и гепарин резко повышают проницаемость сосудов и являются причиной сокращения гладких мышц стенок сосудов. В ходе аллергического воспаления выделяется множество иммуномедиаторов: IL-3, -4, -5, -13, GM-CSF. Если IL-4 и IL-13 стимулируют ответ Th2 и тем самым усиливают продукцию IgE, то IL-3, IL-5 и GM-CSF вызывают дифференцировку, привлечение и активацию эозинофилов, роль которых в патогенезе АР до недавнего времени недооценивалась. Особую роль в развитии аллергического воспаления играет и фактор некроза опухолей α (TNF- α), который в преформированном виде находится в гранулах тучных клеток. Этот медиатор сам по себе может индуцировать весь каскад реакций воспаления, но при этом он также стимулирует продукцию цитокинов различными типами клеток и вызывает активацию эндотелия, что способствует привлечению в формирующийся очаг аллергического воспаления различных клеток воспаления, прежде всего нейтрофилов и макрофагов. Эту функцию хемоаттрактанта выполняет и белок MIP-1 α , также содержащийся в гранулах тучных клеток. Еще одним медиатором является фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который вызывает миграцию всех лейкоцитов в очаг воспаления, усиливает продукцию лейкотриенов и простагландинов, а также способствует активации нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов. Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа. Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чихание. Кроме того, афферентная стимуляция (особенно под влиянием гистамина) может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов (субстанция P, тахикинины), которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток.

В течение нескольких минут после контакта с аллергеном появляются зуд, чихание и ринорея. В зависимости от дозы аллергена и индивидуальной чувствительности к нему у части больных через 6–12 ч развиваются проявления поздней фазы аллергической реакции [18]. Последняя характеризуется еще большей гиперреактивностью слизистой оболочки носа, которая может быть специфической (по отношению к определенному аллергену) или неспецифической (повышенная чувствительность к раздражающим стимулам, таким как табачный дым или бытовые аэрозоли). Исследование смывов из полости носа подтвердило наличие повышенного числа медиаторов гиперчувствительности как в раннюю, так и в позднюю фазу аллергической реакции. В смывах было обнаружено увеличение числа эозинофилов, особенно в позднюю фазу, а также базофилов.

ЛЕЧЕНИЕ АР

Терапия АР подразделяется на три основных направления: элиминационная терапия, иммунотерапия и медикаментозная терапия.

Задача *элиминационной терапии* состоит в устранении аллергенов (пыльцевых, пылевых и т. д.) и в контроле за состоянием окружающей среды. При атопическом заболевании меры по устранению аллергенов должны быть приняты в первую очередь. Они призваны уменьшить симптомы и развитие воспалительных реакций.

Результаты исследований убедительно доказали эффективность *аллерген-специфической иммунотерапии* (АСИТ) аллергенами пыльцы трав, деревьев, клещей домашней пыли и др.

Медикаментозная терапия АР наиболее распространена и имеет важное значение. Появившиеся в середине прошлого столетия **антигистаминные препараты** остаются основной группой фармакологических препаратов при лечении АР.

Новое поколение антигистаминных препаратов включает неседативные агенты дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, эбастин и слабоседативные агенты цетиризин и левоцетиризин. Лоратадин, эбастин метаболизируются в печени, цетиризин метаболизируется почками. Эти препараты в целом так же активны, как и обычные антигистаминные препараты, но у них нет снотворного действия, снижен антихолинергический и антисеротониновый эффект, хотя иногда встречаются сухость во рту и затруднение мочеиспускания. Они предпочтительны у пациентов с тенденцией к синуситам, т. к. не вызывают чрезмерного снижения назальной секреции.

Крапивница

Второй рассматриваемой нозологией является крапивница — группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеков.

Классификация и клиническая картина крапивницы

Единой общепринятой классификации крапивницы не существует. Один из вариантов — классифицировать крапивницу по течению заболевания. Различают острую и хроническую персистирующую крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней.

Острая крапивница развивается вследствие аллергической реакции на пищевые продукты (орехи, яйца, рыба, морепродукты) или медикаменты (пенициллин, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты). У детей острая крапивница может быть связана с вирусной инфекцией. Для нее характерны острое начало, появление зудящих волдырей. Волдыри имеют бледно-розовую окраску, округлую или удлиненную форму, склонны к слиянию и образованию обширных очагов с неровными полициклическими краями. Они могут появляться на любом участке тела, включая слизистые оболочки полости рта. У отдельных больных, особенно при развитии гигантской крапивницы, нарушается общее состояние (озноб, недомогание, повышение температуры тела), возможны боли в суставах — это так называемая крапивная лихорадка. При острой крапивнице волдыри существуют нес-

колько часов и исчезают бесследно, а общая длительность острой крапивницы составляет несколько дней. В 90% случаев она спонтанно исчезает в течение 4–6 нед. [19].

Хроническая крапивница у большинства больных является идиопатической, т. е. причина заболевания остается неизвестной, поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Распространенность острой крапивницы составляет 8–20%. Продолжительность заболевания у взрослых достигает 6–12 нед. у 52,8%, 3–6 мес. — у 18,5%, 7–12 мес. — у 9,4%, от 1 года до 5 лет — у 8,7%, более 5 лет — у 11,3%. Взрослые болеют чаще детей, женщины — чаще мужчин [20, 21].

Патогенез крапивницы является сложным, в различных типах крапивницы могут быть задействованы разные звенья патогенеза, в т. ч. аутоантитела к рецепторам IgE, а также связанные с хроническими инфекциями и неаллергической непереносимостью пищи [22]. Нередки случаи псевдоаллергической реактивности. Существует несколько механизмов реализации псевдоаллергических реакций: механизм прямой активации комплемента, прямого высвобождения медиаторов, повреждения фермента, реакция Яриша — Герксгеймера, нейрорпсихогенный механизм. В качестве лабораторного теста при подозрении на псевдоаллергическую реакцию используют клеточные тесты антигенной стимуляции. Для подтверждения диагноза назначают также провокационную диету, богатую биогенными аминами [19].

Однако в конечном счете симптомы крапивницы возникают в результате высвобождения медиаторов тучных клеток и базофилов, в частности, гистамина, вызывающего повышенную проницаемость капилляров и расширение сосудов, что приводит к образованию волдырей, характерных для крапивницы [23]. Экспериментально значение гистамина в патогенезе крапивницы подтверждается при внутрикожном введении гистамина, когда формируется кожная реакция, аналогичная высыпаниям, наблюдаемым при крапивнице. Хорошая клиническая эффективность антигистаминных препаратов у больных крапивницей также свидетельствует о патогенетической значимости гистамина. Роль атопии в развитии аллергической крапивницы очевидна, так же как и при любом другом аллергозе, из-за высокого содержания IgE базофилы и тучные клетки способны к возможной реакции при воздействии небольших доз незначительных аллергенов. Однако удельный эпидемиологический вес таких реакций относительно небольшой. Наиболее часто встречаются идиопатические формы крапивницы. Исследования, проведенные в Европе, показывают, что у половины пациентов с идиопатической крапивницей обнаруживаются аутоантитела против высокоаффинного рецептора FcεRI или самого IgE, а их взаимодействие вызывает дегрануляцию тучных клеток [24]. Следовательно, логично предположить, что у пациентов с атопией данный процесс может быть спонтанным и часто рецидивирующим.

ЛЕЧЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ

Так же как и при лечении АР, при лечении крапивницы новые **антигистаминные препараты** 2-го поколения рассматриваются как препараты первой линии. Эти лекарственные средства (лоратадин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин) имеют значительные преимущества по сравнению с классическими, т. к. они, в отличие от последних, не оказывают нежелательного воздей-

ствия на центральную нервную систему. Поскольку новые антигистаминные препараты не обладают множеством побочных эффектов, характерных для препаратов 1-го поколения, они могут применяться в более высоких дозах.

ОСОБЕННОСТИ АЗ у ПАЦИЕНТОВ с АТОПИЕЙ

Таким образом, и при АР, и при крапивнице ведущая роль принадлежит клеточному звену, а именно базофилам, дегранулирующим под действием различных факторов. Для IgE характерна одна важная особенность, а именно высокая тропность к базофилам. Так, на поверхности 1 базофила присутствует примерно от 40 до 100 тыс. рецепторов, которые связываются с 5–40 тыс. молекул IgE. Это одна из причин нормального и/или пониженного содержания IgE в периферической крови у больных АЗ. В Швейцарии было проведено исследование атопии и пигментной крапивницы на 33 больных в сравнении с 52 здоровыми пациентами. Было выявлено, что распространенность атопии у пациентов с пигментной крапивницей была сходной с таковой, наблюдаемой у здоровых лиц, на основе данных как анамнеза (21%), так и положительных кожных тестов (36%). А уровни общего IgE были значительно ниже (среднее значение — 16,8 кU/l), чем в контрольной группе (среднее значение — 43,0 кU/l). Специфические IgE к основным ингаляционным аллергенам также реже встречались у больных с пигментной крапивницей. Низкие общие и специфические значения IgE у пациентов с пигментной крапивницей были, вероятней всего, вследствие адсорбирования циркулирующих IgE на поверхности базофилов и тучных клеток [25]. Следовательно, у пациентов с атопией, т. е. с высоким содержанием IgE, базофилы с большим количеством адсорбированных молекул IgE имеют более высокую «настороженность» к воздействующим факторам. У данной группы пациентов высока вероятность более тяжелого течения аллергического процесса.

Гистамин является ключевым медиатором, участвующим в патофизиологии как АР, так и крапивницы [26]. Гистамин действует главным образом через H1-рецепторы в соответствующих тканях. Следовательно, антагонисты H1-рецепторов играют важную роль в лечении аллергических расстройств. Возможно, эти препараты фактически действуют как обратные агонисты, стабилизируя рецептор в неактивной конформации [27].

К настоящему времени проведено много исследований и сравнительных анализов различных антигистаминных препаратов, их эффективности и других параметров. В клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов отмечается необходимость увеличения дозы антигистаминных препаратов 2-го поколения для достижения значимого терапевтического эффекта [28]. Из препаратов, представленных на отечественном рынке, двойная дозировка возможна лишь у **эбастина** (например, **Эспа-Бастин**). Данный факт имеет особую актуальность для пациентов с атопией и АР и/или крапивницей [26].

Недавно проведенное исследование сравнительной эффективности различных антигистаминных препаратов 2-го поколения у взрослых больных с сезонным АР показало более высокую эффективность при терапии эбастинном 20 мг в сравнении с эффективностью цетиризина и лоратадина в дозах 10 мг, при одинаковой безопасности [29]. Эффективность и безопасность также подтверждаются данными 12-недельного плацебо-контролируемого исследова-

ния терапии AP эбастин в дозировке 10 мг и 20 мг [30]. Использование эбастина 20 мг при крапивнице также показывает хорошую эффективность и безопасность [31]. По данным 2 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, эбастин 10 мг 1 р./сут был значительно более эффективным, чем плацебо, отмечалось уменьшение симптомов крапивницы, включая зуд, а также количество и размер волдырей. Эффективность эбастина была отмечена через 1 нед. после начала лечения [32, 33]. При лечении острой крапивницы применение 10 мг эбастина менее эффективно по сравнению с применением 20 мг. Эффективность эбастина в дозе 20 мг сопоставима с эффективностью левоцетиризина 5 мг, однако эбастин лучше переносится пациентами [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подборе лекарственной терапии выбор препарата должен проводиться с учетом потребностей и возможностей пациента, а также доказательной базы конкретного препарата. Пациенты с атопией — чаще всего сложные больные, требующие тщательного наблюдения и более интенсивного лечения для достижения контроля над респираторными и кожными симптомами. Эбастин (Эспа-Бастин) в повышенной дозировке 20 мг показывает высокую эффективность и безопасность, что особенно актуально для пациентов с атопией.

Литература

- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated parameter // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 122. P. 81–84.
- Orhan F., Karakas T., Cakir M. et al. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey // J. Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. P. 1027–1035.
- Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. 2008. № 6. С. 3–14 [Bogova A.V., Ilina N.I., Luss L.V. Tendentsii v izuchenii epidemiologii allergicheskikh zabolevaniy v Rossii za posledniye 10 let // Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal. 2008. № 6. S. 3–14 (in Russian)].
- Yuksel H., Dinc G., Sakar A. et al. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2008. Vol. 18(1). P. 31–35.
- Coca A.F., Cooke R.A. On the phenomenon of hypersensitiveness // J. Immunol. 1923. Vol. 8. P. 163–182.
- Johansson S.G., Hourihane J.O., Busquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force // Allergy. 2001. Vol. 56. P. 813–824.
- Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика атопии: современное состояние // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 3. С. 492–503 [Freidin M.B., Bragina E.Yu., Ogorodova L.M., Puzirev V.P. Genetika atopii: sovremennoe sostoyanie // Vestnik VOGiS. 2006. T. 10, № 3. S. 492–503 (in Russian)].
- Cookson W. A new gene for asthma: would you ADAM and Eve it? // Trends Genet. 2003. Vol. 19. P. 169–172.
- Cookson W.O. Genetics, Atopy and asthma // Allergol. Intern. 1996. Vol. 45. P. 3.
- Leung D.Y.M. Current Allergy And Clinical Immunology // Clinical experimental Immunology. 1996. Vol. 107. P. 24–29.
- Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хайтов, проф. Н.И. Ильина. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с. [Allergologia. Federal'nie klinicheskie rekomendacii. Glavnie redaktori: akademik RAN R.M. Khaitov, prof. N.I. Il'ina. M.: Farmarus Print Media, 2014. 126 s. (in Russian)].
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 140(4). P. 950–958.
- Nathan R.A. Management of Patients with Allergic Rhinitis and Asthma // South Med. J. 2009. Vol. 102 (9). P. 935–941.
- Davila I., Sastre J., Mullol J. et al. Effect of Bilastine Upon Nasal Obstruction // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2011. Vol. 21(3). P. 2–8.
- Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // Российская ринология. 1999. № 1. С. 23–24 [Il'ina N.I. Epidemiologia allergicheskogo rinita // Rossiyskaya rinologia. 1999. № 1. S. 23–24 (in Russian)].
- Клиническая аллергология / под ред. акад. Р.М. Хайтова. М., 2002. 623 с. [Klinicheskaya allergologia / pod red. akad. R.M. Khaitova. M., 2002. 623 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Регистрационный номер:
ЛП-003460 от 16.02.2016

ЭСПА-БАСТИН®

средство для лечения аллергии



**Антигистаминное действие
начинается через 1 час**



**Эффект сохраняется в течение
48 часов, а после 5-дневного курса
в течение 72 часов**



Не оказывает седативного эффекта

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70. Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru



НОВИНКА*

* Новый препарат в портфеле компании «Эспарма ГмбХ» в РФ.

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т.ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторяя в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т.ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи//Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title//Journal Title. 2007. Vol. 5 (7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставят «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т.п., то они следуют после года издания. В конце описания — диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т.п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates//J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосус Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс]//Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

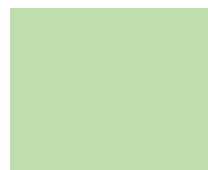
Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



Общероссийская Общественная Организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, улица Островитянова, дом 6,
тел.: (495) 518-31-09, www.adair.ru

23-24 НОЯБРЯ 2018
МОСКВА

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

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

принять участие в работе IV Всероссийского Съезда

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ:
WWW.ADAIR.RU



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей
по иммуноопосредованным заболеваниям
в разделах «Аллергология» и «Иммунология».
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!