# Мультидисциплинарный подход к лечению аллергических заболеваний: мнения аллергологов, педиатров, оториноларингологов

**17-19 апреля в Днепре состоялся III Национальный конгресс по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, посвященный 50-летию создания в Днепропетровской области аллергологической службы. Учитывая чрезвычайно высокую распространенность аллергопатологии, интерес к ее проблемным вопросам среди врачей различных специальностей вполне закономерен. Неудивительно поэтому, что в своих докладах об аллергических заболеваниях говорили не только аллергологи.**

Важным аспектам ведения больных с сочетанной аллергологической патологией посвятила свой доклад «Эффективность комбинации антигистаминных и лейкотриеновых препаратов у пациентов с поллинозом и клиническими проявлениями бронхиальной астмы» **заведующая городским аллергологическим центром (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Е.М. Дитятковская.**

– Известное сочетание аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) объясняют анатомо-физиологическая, функциональная и гистологическая взаимосвязи верхних и нижних дыхательных путей (ДП), наличие общих триггерных факторов, общих клеток (мастоциты, эозинофилы) и медиаторов (IgE, гистамин, цитокины, лейкотриены – ЛТ), участвующих в развитии воспалительного процесса. Ассоциация этих заболеваний заключается главным образом в существовании назобронхиального рефлекса и единого аллергического воспаления в слизистой оболочке носа и бронхов. Именно поэтому больных с АР необходимо обследовать на наличие БА и назначать им специфическую плановую терапию, что позволяет предупредить возникновение БА в дальнейшем. И наоборот – пациенты, страдающие БА, должны быть обследованы на наличие АР с последующим его лечением в случае выявления, поскольку иначе мы не получим должного ответа на терапию БА. Потому для лечения болезней верхних и нижних ДП должна применяться комбинированная стратегия. Для этой цели подходят антилейкотриеновые препараты (АЛП), используемые в различных комбинациях и эффективные при двух этих заболеваниях.

Как же осуществляется синтез ЛТ? Когда происходит дегрануляция мастоцитов, при участии фосфолипазы А2 из мембранных фосфолипидов высвобождается арахидоновая кислота, в процессе метаболизма которой образуются ЛТ, в том числе цистеиниловые (Cys). Среди их биологических эффектов при БА выделяют: повреждение клеток эпителия, увеличение секреции слизи, развитие отека, сокращение и пролиферацию гладких мышц.

Для достижения контроля над воспалением при БА основными точками приложения терапии являются:

- стероидчувствительные медиаторы (например, цитокины), на которые действуют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС);
- CysЛТ, на которые действует монтелукаст.

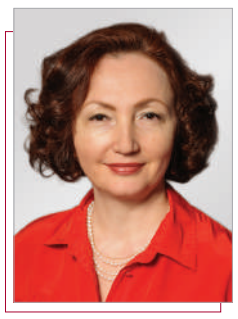
Противовоспалительный эффект монтелукаста реализуется через селективное ингибирование CysЛТ1-рецепторов.

Основой терапии разнообразной аллергологической патологии являются антигистаминные препараты (АГП). Их назначение полностью оправдано при АР, так как основной медиатор симптомов заболевания – гистамин. Важное место АГП занимают и в лечении крапивницы, и в менеджменте БА (преимущественно в составе комплексной терапии при сочетании астмы и АР). При выборе АГП предпочтение следует отдавать препаратам последнего поколения, например левоцетиризину. Последний характеризуется пролонгированным действием, отсутствием седативного эффекта и взаимодействий с системой цитохрома Р450.

Сегодня на фармацевтическом рынке существует прекрасная комбинация левоцетиризина 5 мг и монтелукаста 10 мг – препарат Гленцет Эдванс®. Эта комбинация имеет высокий терапевтический индекс эффективность/безопасность и обеспечивает хороший комплайенс, поскольку в одной таблетке содержится сразу два эффективных действующих вещества, влияющих на симптомы двух заболеваний при кратности приема препарата 1 раз в сутки. У препарата Гленцет Эдванс® благоприятная фармакокинетика, высокий профиль безопасности, а также быстрый, выраженный и стойкий ответ на лечение.

Результаты нашего собственного исследования по изучению эффективности комбинированного препарата Гленцет Эдванс® у больных поллинозом с клинической БА продемонстрировали, что динамика уменьшения выраженности основных симптомов (приступов удушья, одышки, заложенности носа, кашля), улучшения средних показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковой скорости выдоха, снижения показателей уровней гистамина и общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови под влиянием терапии была значительно лучше у пациентов, принимавших Гленцет Эдванс® по 1 таблетке вечером в течение месяца, по сравнению с больными, которым была назначена местная терапия и $\beta_2$-агонисты короткого действия для купирования приступов.

Таким образом, Гленцет Эдванс® – доступная эффективная комбинация для пациентов любого возраста, простая и безопасная технология лечения АР, в том числе сочетанного с клиническими проявлениями БА.



В рамках конгресса доклад «Место фиксированной комбинации интраназального кортикостероида и интраназального антигистаминного в терапии аллергического ринита» представила **заместитель директора Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук И.В. Гогунская.**

– АР является большой проблемой во всем мире. Интересно, что, несмотря на часто озвучиваемую необходимость большего диагностирования АР, почти у 2/3 пациентов, которым были назначены АГП для лечения АР, симптомы не были связаны с аллергией. И действительно, клинически аллергический, инфекционный и другие формы ринита очень схожи между собой, однако они имеют разные причины и, соответственно, требуют различных подходов к лечению.

АР отрицательно влияет на качество жизни больных, их физическое, социальное и психологическое благополучие. Причем примерно 80% пациентов с аллергией сенсибилизированы одновременно к нескольким (в среднем к трем) экстрактам аллергенов. А это значит, что степень тяжести АР у них может усиливаться в зависимости от того, как будет нарастать сенсибилизация к тем аллергенам, с которыми они контактируют. При этом аллергены могут иметь кумулятивный эффект, превышая симптоматический порог пациента. Важно отметить, что терапия АР не может быть успешной без выявления сенсибилизирующих аллергенов.

Согласно современным гайдлайнам по лечению АР в качестве базисной терапии используются АГП, ИГКС и комбинации ИГКС с интраназальными АГП. Международные рекомендации говорят о наивысшем уровне доказательности эффективности и безопасности применения ИГКС и интраназальных АГП для лечения АР. Пациентам, у которых контроль симптомов АР не достигается одним препаратом, назначение фиксированной комбинации ИГКС с интраназальным АГП является эффективной опцией. Например, комбинация мометазона фуроата с азеластина гидрохлоридом

в виде назального спрея (представлена на рынке Украины препаратом Гленспрей Актив®) имеет преимущества для фармакотерапии среднетяжелой и тяжелой форм интермиттирующего АР, поскольку добавление АГП азеластина к ИГКС ускоряет наступление эффекта последнего.

Существующие в Великобритании рекомендации алгоритма фармакологического лечения АР свидетельствуют, что при наличии таких эффективных методов лечения, как комбинация азеластина гидрохлорида и ИГКС в одном устройстве для интраназального применения, большинство симптомов АР у взрослых и детей старше 12 лет можно лечить на этапе первичной медико-санитарной помощи, что в большинстве случаев позволяет ограничить затраты на обеспечение эффективного контроля симптомов АР.

Было проведено многоцентровое открытое рандомизированное в параллельных группах сравнительное исследование оценки эффективности и безопасности переносимости фиксированной комбинации азеластина с мометазоном в виде назального спрея. Его эффективность у пациентов с сезонным АР (САР) сравнивалась с назальными спреями азеластина и мометазона фуроата, применяемых отдельно. Определялась также эффективность различных доз комбинированного препарата: 1 нажатие в каждую половину носа 2 раза в день и 2 нажатия в каждую половину носа 1 раз в день. Исследование показало, что все препараты были достаточно эффективны, однако именно комбинация ИГКС и азеластина гидрохлорида кратностью использования 2 раза в день утром и вечером была наиболее эффективной в отношении уменьшения назальных симптомов по дням.

То есть ИГКС и топические АГП в виде фиксированной комбинации способствуют не только более высокой эффективности терапии АР, но и более высокому комплайенсу пациентов по сравнению с необходимостью применять два разных назальных спрея. Фиксированная комбинация ИГКС мометазона фуроата и топического АГП азеластина гидрохлорида в препарате Гленспрей Актив® помогает достичь более быстрого терапевтического эффекта, чем при назначении отдельно ИГКС и топических АГП, и может быть рекомендована в качестве стартовой терапии среднетяжелых и тяжелых обострений САР, а также для усиления базисной терапии в случае недостаточного контроля симптомов персистирующего АР.

Эффективная топическая терапия АР согласно рекомендациям ARIA-2016 стала темой выступления **заведующего кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора С.М. Пухлика.**

АР болеет от 10 до 40% мировой популяции. Это заболевание значимо снижает качество жизни пациентов и влечет за собой немалые финансовые расходы, которые ложатся тяжелым бременем не только на плечи больного и его семьи, но и на всю систему здравоохранения. Современные европейские стандарты лечения АР регламентируются рекомендациями ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – АР и его влияние на астму), последний пересмотр которых состоялся в 2016 году.

Классификация АР обновлена ARIA еще в 2001 году. Основным изменением стало введение терминов «периодический (интермиттирующий)» и «хронический (персистирующий)» АР. До этого АР классифицировали исходя из времени, типа экспозиции и симптомов (САР и круглогодичный АР – КАР). Однако в большинстве исследований сохранились понятия САР и КАР, поэтому для облегчения интерпретации доказательных данных группа разработки рекомендаций ARIA сохранила эти термины.

Ведутся дискуссии по поводу того, можно ли использовать у детей те же терапевтические подходы, что и у взрослых. Рекомендации ARIA говорят о недостаточной доказательной базе терапии АР у детей, поэтому предполагают, что сравнительные результаты лечения АР, вероятно, похожи у взрослых и детей, за исключением разницы в частоте, характере восприятия и тяжести побочных эффектов.

Одним из вопросов, стоявших перед рабочей группой по разработке ARIA в 2016 году, была целесообразность применения для лечения АР комбинаций пероральных блокаторов $H_1$-рецепторов с ИГКС (вместо только ИГКС), а также интраназальных блокаторов $H_1$-рецепторов с ИГКС (вместо только ИГКС или только интраназальных $H_1$-блокаторов). Обе вышеназванные комбинации, наряду с монотерапией ИГКС, признаны возможными для лечения больных САР, тогда как пациентам с КАР рекомендовано назначение только ИГКС или их комбинации с интраназальными $H_1$-блокаторами. Эффективность комбинации топических ГКС с интраназальными $H_1$-АГП обусловлена наступлением более быстрого эффекта, чем в случае применения только ИГКС, что является преимуществом у некоторых пациентов.

Современный рынок предлагает ряд комбинированных противоаллергических препаратов, потенцирующих эффект каждого действующего вещества. Один из таких примеров – спрей Гленспрей Актив®, включающий мометазона фуроат и азеластина гидрохлорид. Мометазона фуроат – наиболее популярный и эффективный топический ГКС для лечения АР. Он обладает высоким сродством с ГКС рецепторами, ингибирующей активностью в отношении провоспалительных цитокинов и продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Как следствие, мометазон тормозит миграцию макрофагов и нейтрофилов, что способствует уменьшению процессов воспалительной экссудации, инфильтрации, грануляции и угнетает «ранние» и «поздние» аллергические реакции. Мометазона фуроат благодаря минимальной биодоступности при интраназальном введении имеет и высокий уровень системной безопасности, а его высокая липофильность указывает на низкий показатель удаления с поверхности тканей респираторного тракта.

Азеластин – единственный в Украине АГП в форме назального спрея. Он снижает проницаемость капилляров и экссудацию, стабилизирует мембраны тучных клеток и препятствует высвобождению из них биологически активных веществ, вызывающих бронхоспазм, способствующих развитию аллергических реакций и воспалению.

Высокая эффективность и безопасность мометазона фуроата продемонстрирована в 256 международных исследованиях, азеластина – в 207, а их комбинация в одном флаконе Гленспрей Актив® более эффективна по сравнению с каждым препаратом в отдельности. Азеластин уже через 15 мин после применения оказывает клинический эффект, который дополняется действием ИГКС, в результате чего больной отмечает значительное уменьшение симптомов.

Применение препарата Гленспрей Актив® в лечении АР отражает все фармакологические принципы, предусмотренные алгоритмом ведения пациентов в руководстве ARIA.

Тему АР и современных подходов к его диагностике и лечению продолжил **заведующий кафедрой оториноларингологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор В.В. Березнюк.**

– АР является хроническим патологическим процессом, характеризующимся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, который развивается после контакта с аллергеном. В структуре разновидностей АР 20% занимает САР, 40% – КАР, на долю их комбинации приходится 40%.

Как правило, диагноз АР устанавливается на основании данных анамнеза, наличия характерных клинических симптомов и выявления аллергенспецифических антител класса IgE.

Наиболее частыми и хорошо известными симптомами АР являются выделения из носа, затрудненное носовое дыхание, многократное чихание, зуд в полости носа и глазах, а также слезотечение. Все они после прекращения экспозиции аллергенов или под влиянием лечения носят обратимый характер.

Среди причинных факторов АР в последнее время все чаще начали встречаться плесневые грибки, в больших количествах скапливающиеся в кондиционерах, поэтому клиника АР нередко возникает в жаркий период года, а также осенью – когда наступает сезон гниения листвы. Впервые АР у взрослых обычно развивается в виде поллиноза. Нередко встречаются рецидивирующие полипозные процессы.

Лабораторная диагностика АР предусматривает проведение:

- общего анализа крови с выявлением эозинофилии (которая, впрочем, не является специфическим маркером аллергических заболеваний);
- микроскопии мазка отделяемого полости носа (эозинофилия превышает 10% от общего количества клеток);
- кожных проб (прик-тестов);

**Продолжение на стр. 50.**

# Мультидисциплинарный подход к лечению аллергических заболеваний: мнения аллергологов, педиатров, оториноларингологов

**Продолжение. Начало на стр. 48.**

- скарификационных проб;
- внутрикожных проб (используются при получении неоднозначных результатов прик-тестов);
- внутриносового провокационного теста;
- определения общего сывороточного IgE;
- определения специфических сывороточных IgE (RAST);
- рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ).

Важным элементом диагностики пациентов с симптомами ринита является эндоскопия, в том числе риноскопия, в ходе которой можно обнаружить различные признаки АР. При многолетнем анамнезе персистирующего АР часто определяется полипозно-измененная слизистая оболочка с типичной локализацией полипов в области среднего носового хода.

Если пациентам с АР проводится КТ, на ее снимках можно обнаружить утолщение слизистой оболочки, характерное для неполипозного АР, затемнения при полипозных формах или кистозные образования. Важно отметить, что воспаление при АР не ограничивается только слизистой оболочкой полости носа. Как правило, в патологический процесс вовлекаются все околоносовые пазухи.

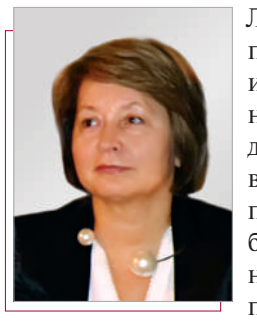
Несвоевременная, некачественная диагностика АР приводит к неадекватной терапии пациентов с использованием антибиотиков, сосудосуживающих препаратов, гомеопатических и фитосредств, развитию осложнений в виде отитов, синуситов, что в дальнейшем может привести к необходимости оперативного лечения. Стоит отметить, что у пациентов с наличием аллергических проблем вероятность возникновения рецидива аденоидной ткани после хирургического лечения в 3-4 раза выше, чем у неаллергиков.

Международные рекомендации по ведению пациентов с АР указывают на необходимость использования пероральных или интраназальных $H_1$-АГП при всех степенях тяжести АР.

Довольно долгое время на отечественном рынке присутствует левовращающий оптический изомер цетиризина, селективный обратный агонист $H_1$-рецепторов – левоцетиризин под торговым названием Гленцет®. Это препарат с доказанными высокой терапевтической эффективностью и быстрым наступлением эффекта в отношении симптомов АР, который сохраняется в течение 24 часов.

Больным с преобладанием назальной обструкции, а также со среднетяжелыми и тяжелыми формами АР рекомендуются ИГКС. Так, в лечении АР хороший эффект даже при тяжелом течении демонстрирует препарат Гленспрей Актив® (комбинация ИГКС мометазона фуроата и АГП азеластина гидрохлорида). У большинства пациентов он улучшает носовое дыхание, уменьшает ринорею, чихание и зуд уже через несколько минут после применения.

Препараты Гленспрей Актив® и Гленцет® широко используются для лечения аллергических заболеваний у взрослых и детей как эффективные и безопасные методы терапии.



Лечение аллергопатологии у детей имеет свои сложности, что приводит к ряду ошибок в клинической практике. Эти проблемы стали главной темой выступления **заведующей кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктора медицинских наук, профессора Т.А. Крючко.**

– Сегодня термин «контроль» стал ключевым в протокольном лечении БА. Принцип ведения пациентов с беспрерывной оценкой уровня контроля над симптомами БА положен и в основу рекомендаций GINA-2018 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Глобальная стратегия по управлению и профилактике БА). Следует помнить, что контроль БА важно проводить не только над клиническими симптомами, но и над лабораторными маркерами воспаления, патофизиологическими признаками заболевания.

При неэффективности протокольной терапии врач в первую очередь должен задуматься о том, правильно ли был поставлен диагноз. Безусловно, одним из наиболее трудных моментов является диагностика БА у детей первых двух лет жизни, поскольку практически ни один из симптомов в отдельности, а также уровень IgE не могут служить достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и БА. У детей от 2 до 5 лет уже можно говорить о наличии ключевого критерия – персистирования симптомов на протяжении определенного периода времени. Что касается триггеров аллергии, то в этой группе превалируют вирусные факторы. В возрастной же категории 6-12 лет основными причинами БА являются аллергены. Установление диагноза БА у подростков старше 12 лет не представляет трудности, а бронхоспазм у них чаще всего отмечается на фоне физической нагрузки. У пациентов этого возраста при выборе тактики ведения возникают дополнительные проблемы, поскольку подростки этой возрастной когорты отличаются низким комплайенсом и часто имеют вредные привычки.

В последнее время для диагностики БА у детей раннего возраста и оценки эффективности терапии все больше внимания уделяется определению показателя выдыхаемого оксида азота как маркеру эозинофильного воспаления ДП, повышение которого у детей дошкольного возраста с рецидивирующим кашлем и визингом >4 нед на фоне острой респираторной вирусной инфекции является прогностическим фактором БА.

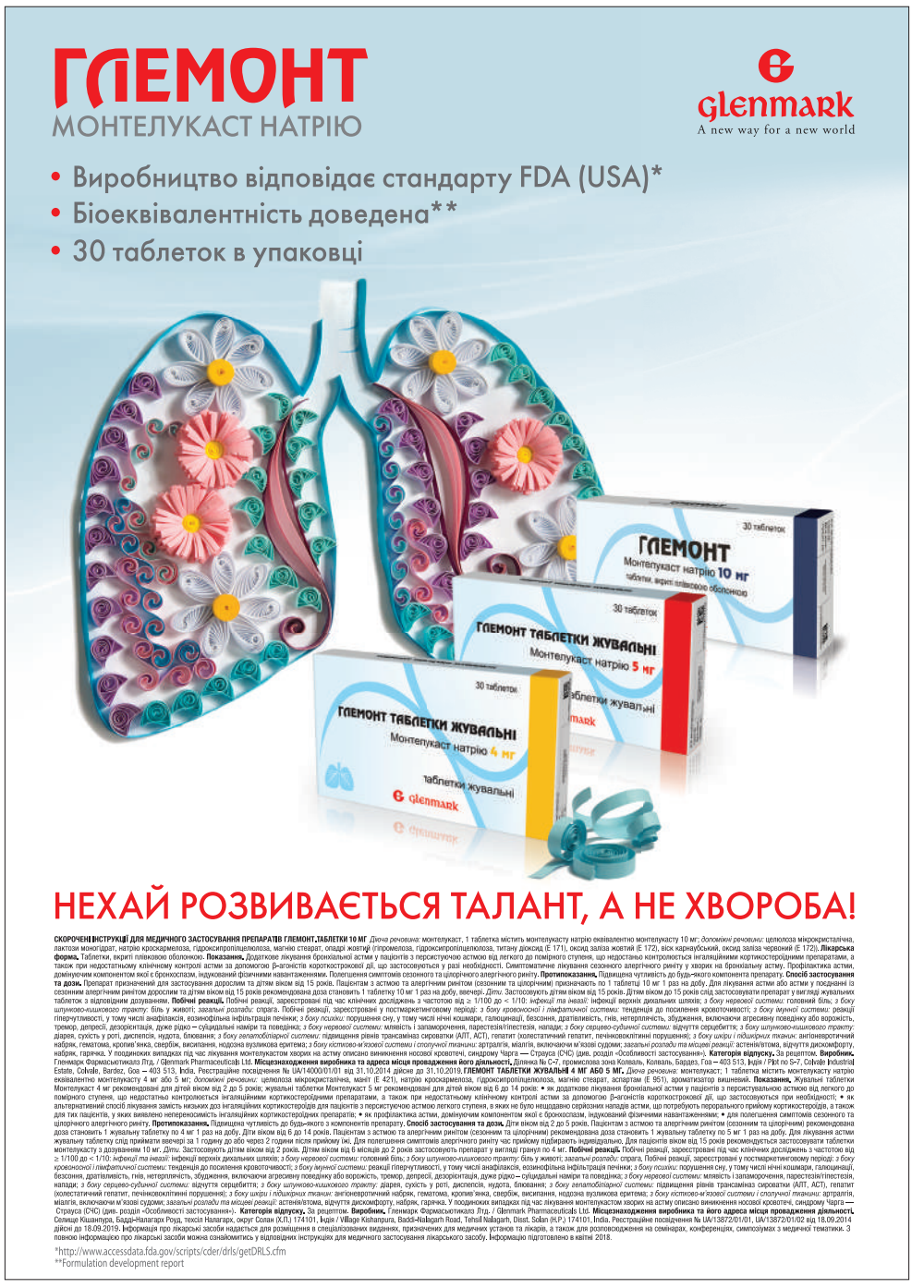
Среди других причин низкого контроля БА выделяют неадекватный подбор препаратов или их дозирования. Немаловажен и выбор средства доставки лекарств. Например, у детей младше 5 лет предпочтительна терапия дозирующим ингалятором со спейсером. Единственной альтернативной системой доставки считается небулайзер с мундштуком, что позволяет избежать попадания лекарства в глаза.

У некоторых детей не удается достигнуть полного контроля на фоне лечения низкими и средними дозами ГКС из-за гетерогенности индивидуального ответа, генетических и фенотипических особенностей формирования заболевания. А потому, невзирая на наличие стандартов, мы всегда должны подходить к лечению конкретного больного индивидуально. Детям с тяжелой формой БА, у которых терапия 4-й ступени оказалась неэффективной, дополнительно может быть назначен омализумаб (при тяжелой БА детям в возрасте ≥6 лет с повышенным уровнем IgE). Если же это аспириновая БА, хороший результат демонстрируют АЛП.

АЛП присутствуют в схемах терапии БА с 1-й ступени, со 2-й они рекомендованы в комбинации с ИГКС. В руководстве GINA-2018 говорится о том, что у маленьких детей с персистирующей БА регулярное применение антагонистов ЛТ рецепторов умеренно уменьшает симптомы и потребность в пероральных ГКС по сравнению с плацебо. Если ребенок не реагирует на начальную терапию 2-й ступени, до эскалации к 3-му этапу лечения, следует использовать альтернативную терапию 2-го этапа, например АЛП.

Известный АЛП – монтелукаст. На фармацевтическом рынке Украины представлен генерик с доказанной биоэквивалентностью к оригинальному монтелукасту под торговым названием Глемонт®, который хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные эффекты. Глемонт® удобен наличием различных дозировок – 10 мг, 5 мг, а также 4 мг, которая разрешается у детей с 2 лет.

Таким образом, АЛП следует признать эффективными в терапии БА и рекомендовать в качестве начальной базисной терапии у детей с легкой БА (особенно у тех, кто не может или не будет использовать ИГКС), дополнительной терапии к ИГКС, пациентам с вирусиндуцированной БА и БА, спровоцированной физической нагрузкой, а также больным с сопутствующим АР.

**Аллергия, как уже отмечалось, стала сегодня глобальной проблемой, для успешного решения которой должны объединиться врачи всех специальностей. Примером такой слаженной, командной, мультидисциплинарной работы стал состоявшийся в Днепре форум, на котором прозвучали чрезвычайно информативные и интересные доклады, позволившие рассмотреть острые вопросы лечения аллергических заболеваний под разным углом зрения.**

*Подготовила* ***Татьяна Радионова***