

Респираторная аллергия и воспаление — клинические комбинации

Научный симпозиум с одноименным названием, в котором приняли участие ведущие отечественные эксперты в области оториноларингологии, состоялся 26-27 октября в г. Киеве при поддержке компании MSD. В данной публикации мы продолжаем обзор прозвучавших в рамках мероприятия докладов, представляющих интерес для практических специалистов, деятельность которых так или иначе связана с вопросами лечения аллергопатологии.



Заведующий кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Пухлик представил данные о взаимосвязи аллергического ринита (АР) и острого риносинусита (ОРС), этиологии, клинике и диагностики этих заболеваний, современных терапевтических возможностях.

— В основе каждой из этих патологий лежит воспаление, в связи с чем оправданным представляется использование в их лечении противовоспалительных средств, в частности эндонозальных кортикостероидов (ЭКС). Первый синтетический глюкокортикоид (ГК) кортизон был получен еще в 1945 г.; 1950 год ознаменовался производством гидрокортизона. Впоследствии авторы этих работ стали обладателями Нобелевской премии.

Мощный противовоспалительный эффект данных препаратов явился причиной их широкого применения и позиционирования как высокоэффективных средств не только при аллергических, но также и при воспалительных заболеваниях. Риски возникновения тяжелых побочных эффектов предопределили в дальнейшем разработку топических форм ГК, в частности ЭКС.

В настоящее время специалисты-оториноларингологи для лечения пациентов (как детей, так и взрослых) с аллергической патологией, в первую очередь с АР, ежедневно применяют препараты ЭКС. На фармацевтическом рынке Украины представлены беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона дипропионат, флутиказона фураат, мометазона фураат (МФ). Действие ЭКС основано на геномном (результатом является активация транскрипции генов и синтеза противовоспалительных субстанций) и внегеномном (подавляется синтез провоспалительных белков) механизме.

В 2010 г. был выполнен анализ 54 рандомизированных исследований с участием более чем 54 тыс. взрослых и 1580 детей с АР. Было выявлено значительно более выраженное положительное воздействие на симптомы заболевания ЭКС в сравнении с таковым антигистаминных препаратов (АГП).

Обычной практикой является также использование ЭКС в сочетании с антибактериальными препаратами для лечения пациентов с риносинуситом (РС). Мощный противовоспалительный эффект позволяет устранить блок остиомеатального комплекса и ускорить регресс основных симптомов заболевания. Хорошо известно, что длительная (3 мес и более) терапия с использованием МФ у пациентов с полипозным РС способствует уменьшению размеров полипов и частоты повторных полипэктомий.

Руководство EPOS рекомендует применять ЭКС в качестве монотерапии неосложненного РС (МФ изучен в двух двойных слепых рандомизированных исследованиях с участием взрослых и детей старше 12 лет) и как дополнение к антибактериальным препаратам при более тяжелом течении данного заболевания (эффективность МФ оценивалась в работе Meltzer и соавт., 2003). Российские ученые А.С. Лопатин и В.М. Свиштушкин (2005) рекомендуют применение МФ у пациентов с ОРС, особенно в сочетании с АР, а также использование повышенных дозировок (для МФ — 400 мкг/сут).

Современные ЭКС характеризуются высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности и могут служить альтернативой применению антибиотиков при неосложненном ОРС. Комбинированное применение ЭКС и антибактериальных средств у пациентов с ОРС ускоряет регресс симптомов заболевания и уменьшает риск развития осложнений.



Заведующий кафедрой отоларингологии и детской отоларингологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Григорий Иванович Гарюк обозначил основные подходы консенсуса EPOS, касающиеся сочетания РС и АР.

— Не бывает синусита без ринита, а ринита без синусита — накоплены эндоскопические, морфологические и рентгенологические данные, подтверждающие невозможность их изолированного развития. Они оказывают взаимоотяготящее влияние: анатомические и физиологические особенности остиомеатального комплекса создают предпосылки к развитию ОРС, а свойственная аллергическому процессу клеточная инфильтрация повышает риск развития вторичной бактериальной инфекции.

По данным S. Savolainen (1989), среди 224 пациентов с верифицированным ОРС при проведении кожных прик-тестов, оценке мазков из носа и результатов анкетирования аллергическое воспаление подтверждено в 25% случаев, предполагается с высокой долей вероятности в 6,5% случаев (бактериологические и рентгенологические различия в исследуемой группе и группе контроля не выявлены).

У 39% больных хроническим РС выявлены бронхиальная астма (БА), повышенные уровни IgE и эозинофилов (Newman et al., 1994); у них чаще развиваются бактериальные осложнения (Alho et al., 2003). У детей, в раннем возрасте перенесших РС или АР и не получавших адекватного лечения, в дальнейшем может чаще возникать БА.

Что касается диагностики, следует помнить, что такие высокоспециализированные методы, как



компьютерная (в том числе мультиспиральная), магнитно-резонансная томография, а также широко используемая рентгенография не всегда дают возможность провести дифференциальную диагностику между АР и ОРС или хроническим РС.

Эксперты отмечают, что АР чаще провоцирует РС в сезон цветения трав (в частности, амброзии). В работе Naclerio и соавт. (1997) изменения слизистой оболочки (СО) носовых пазух выявлялись у 60% пациентов с атопией. Holzmann и соавт. (2001) указывают на более высокую частоту АР у детей с орбитальными осложнениями ОРС в сезон цветения аллергенных растений.

В испытании с участием 8723 детей было установлено, что частота РС значительно выше при наличии АР по сравнению с таковой у детей без данной патологии (Chen et al., 2001).

В целом можно сделать вывод об отдельных исследованиях, изучавших взаимосвязь АР и РС, и высокой потребности в дальнейшем научном поиске.



Константин Эдуардович Арнольд (Центр детского здоровья «Радуга», г. Харьков) подробно описал механизмы развития аллергического воспаления и эффекты ГК, в частности МФ.

— Аллергены попадают в носовую полость сенсibilизированных людей и проникают в СО, связываются с IgE на поверхности тучных клеток, индуцируя высвобождение медиаторов (в том числе гистамина, простагландинов, лейкотриенов, брадикининов и др.), что дает старт ранней фазе аллергической реакции (в случае АР клинически проявляется зудом, чиханием, ринореей и заложенностью носа). Поздняя фаза развивается через 6-10 ч после экспозиции аллергена и характеризуется появлением воспалительных клеток и синтезируемых ими медиаторов (в основном продуцируемых эозинофилами), изменений СО носа (выявляются снижение обоняния, назальная гиперреактивность, выраженная заложенность).

Механизм противовоспалительного действия ГК, одного из наиболее часто применяемых при аллергопатологии классов препаратов, до конца не изучен. Предположительно оно обусловлено подавлением активности фосфолипазы A2, что ассоциируется с ингибированием высвобождения арахидоновой кислоты и торможением синтеза ряда медиаторов воспаления. Доказано, что ГК воздействуют на обе фазы аллергического воспаления.

В настоящее время получены новые данные, представляющие интерес для практических специалистов. В работе итальянских ученых (G. Ciprandi et al.) сравнивалась эффективность применения МФ и плацебо курсом 2 нед у больных АР в отношении параметров, характеризующих



позднюю фазу аллергического воспаления. Выявлены преимущества МФ как в плане устранения клинической симптоматики, так и касательно эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации СО, синтеза медиаторов воспаления, свойственных поздней фазе аллергического ответа.

В обзорной статье, авторами которой являются японские исследователи (M. Okano et al.), систематизированы данные 99 публикаций, касающихся особенностей механизмов влияния ГК на молекулярном и клеточном уровне; приводится иллюстрация путей воздействия ГК на СО носа в случае АР, на основании чего авторами сделан вывод о возможности позиционирования ЭКС как препаратов первого выбора для лечения АР (персистирующего и интермиттирующего).

Публикация, подготовленная группой ученых из Великобритании, Испании и Нидерландов (C. Rondon et al., 2012), содержит концепцию локального АР, под которым подразумевают наличие местного аллергического ответа при отсутствии системной атопии. У пациентов с данной формой заболевания выявляются типичные клинические симптомы, локальная выработка секреторного IgE, клеточная инфильтрация при естественной экспозиции аэроаллергенов, положительный результат специфических провокационных тестов с аллергенами; тогда как уровень секреторного IgE в сыворотке крови не повышен, а кожные пробы со специфическими аллергенами демонстрируют отрицательный результат. Авторы высказали предположение о том, что примерно у 50% больных, которым был установлен диагноз идиопатического ринита, имел место локальный АР, предложили диагностический алгоритм и призвали внести изменения в классификацию АР.

Концепция локального АР стала темой активных дискуссий исследователей, в отношении которой не выработано единого мнения: в настоящее время она признана

«вопросом будущего», требующим дальнейшего всестороннего изучения.



Заведующий кафедрой детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анатолий Лукьянович Косаковский сосредоточился на аспектах гиперплазии лимфоглоточного кольца Пирогова-Вальдейера, в частности на сочетании гиперплазии глоточной миндалины и АР, а также АР и острой респираторной инфекции.

— Пациенты, у которых выявляются аденоидные разрастания, должны быть обследованы на наличие АР (с этой целью могут быть задействованы как оториноларингологи, так и педиатры, аллергологи, гастроэнтерологи, стоматологи и др.).

Применение ЭКС при аллергическом воспалении, сопровождающем течение АР, оправданно с учетом повышения уровня провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке, инфильтрации их лимфоидными клетками. Высокую местную противовоспалительную активность и системную безопасность демонстрирует ЭКС МФ, использование которого возможно у детей с 2 лет, а также у беременных. Высокая вязкость назального спрея МФ (МФНС) обеспечивает более длительную экспозицию его в полости носа и препятствует стеканию по задней стенке глотки (Sharpe et al., 2003). ЭКС купируют синдром назальной обструкции, устраняют проявления сочетанных симптомов.

Доцент кафедры отоларингологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (г. Симферополь), кандидат медицинских наук Марианна Анатольевна Завалий подчеркнула, что в настоящее время среди родителей детей с аллергопатологией (в частности, с АР) сохраняются опасения относительно использования гормонотерапии, связанные с задержкой роста, снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), миопатией, катарактой, глаукомой, артериальной гипертензией, атрофией кожи; более того, некоторые из этих родителей цитируют указанные в аннотации побочные эффекты. «Я убеждена: чем качественнее препарат и чем шире у него доказательная база,



тем длиннее перечень возможных негативных явлений, представленный в инструкции», — подчеркнула докладчик. М.А. Завалий представила новые данные относительно влияния ЭКС на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и другие системные показатели, позволяющие разрушить устоявшиеся мифы и заблуждения относительно использования ЭКС.



— По сравнению с ЭКС ингаляционные кортикостероиды характеризуются более высокими системной абсорбцией и кумулятивной дозой, что ассоциируется с повышенным риском побочных эффектов (Mortimer et al., 2005). Современные ЭКС (МФ, флутиказона пропионат, флутиказона фураат и др.) имеют более низкую системную доступность по сравнению с ранее использовавшимися средствами (беклометазоном, дексаметазоном и др.), а также с пероральными ГК (преднизолоном, метилпреднизолоном и др.). В частности, для МФ этот показатель составляет <0,1%. В фармакологических испытаниях, предполагавших применение МФНС в дозе 2400 мг/сут (в 12 раз выше рекомендованной), системная биодоступность препарата оставалась на уровне 0,46% (Daley-Yates et al., 2004). Низкая степень удаления препарата с поверхности респираторного тракта определяется липофильностью (чем более липофильна молекула ГК, тем большая его часть депонируется

в дыхательных путях и тем выше степень связывания с рецептором). По снижению липофильности наиболее часто используемые ЭКС располагаются следующим образом: МФ, флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, будесонид, триамцинолона ацетонид, флунизолид.

Оценка суточного уровня кортизола в плазме у детей, осуществленная на 42-й день лечения МФ в дозе 100 мкг, подтвердила показатели, сопоставимые с таковыми при приеме плацебо. Продemonстрировано отсутствие влияния 12-месячной терапии МФНС на уровень кортизола плазмы у взрослых с персистирующим АР. Cutler и соавт. (2006) отмечают, что у 36 детей 6-12 лет с АР МФ не определялся в образцах плазмы, которые были взяты через 0,5, 1 и 2 ч после приема МФНС (50, 100 или 200 мкг) в 1-й и 7-й день лечения. МФ также не выявлялся через 2 ч с момента приема последней дозы в 55 из 56 образцов плазмы участников 2-6 лет после предшествующей 42-дневной терапии (МФНС 100 мкг ежедневно).

Влияние МФНС на рост детей при однократном ежедневном приеме в течение года изучалось в международном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, выполненном Schencel и соавт. (2000): не установлено задержки роста ни у одного из 98 детей с персистирующим АР в возрасте 3-9 лет, которые получали МФНС в дозе 100 мкг 1 р/сут; оценка проводилась через 4, 8, 12, 26, 39 и 52 нед.

Накоплены данные, опровергающие повышение риска глаукомы и катаракты при приеме ЭКС: в исследовании с участием 166 детей не выявлено влияния длительной терапии МФНС на увеличение внутриглазного давления (Bross-Soriano et al., 2004). Схожие данные получены и во взрослой популяции: Канадское когортное исследование (101 805 пациентов старше 65 лет) не установило негативного воздействия ЭКС на риск возникновения глаукомы в течение 4 лет наблюдения.

Анализ более 1 млн наблюдений использования ЭКС в Великобритании не подтвердил наличия взаимосвязи проведенной терапии и снижения МПКТ (Cave et al., 1999).

Подготовила **Ольга Радучик**

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD.



АНОНС

Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»
ГО «Молоді вчені та спеціалісти інститутів НАМН України м. Харкова»
ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Науково-практична конференція Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики

16 травня, м. Харків

До участі запрошуються молоді вчені та спеціалісти віком до 35 років, які беруть активну участь у фундаментальних і прикладних дослідженнях у таких галузях сучасної медицини, як терапія, акушерство та гінекологія, хірургія, онкологія, онкогінекологія, медична радіологія, неврологія та психіатрія, дерматовенерологія, ортопедія та травматологія, педіатрія, мікробіологія, ендокринологія, отоларингологія, стоматологія, клінічна фармакологія та фармакотерапія, патофізіологія, патоморфологія.

Оргкомітет

В.С. Сухін, к.м.н.; тел.: +38 (067) 573-37-84
Д.М. Калашник, к.м.н.; тел.: +38 (067) 959-72-65
Є.М. Крутько, к.м.н.; тел.: +38 (067) 931-43-14
В.С. Кулініч, тел.: +38 (066) 711-93-20

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національний інститут фізіатрії і пульмонології України
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

V з'їзд фізіатрів і пульмонологів України 6-8 листопада, м. Київ

Програмні питання

- Діагностика туберкульозу в умовах розповсюдження хіміорезистентних штамів мікобактерій туберкульозу і ВІЛ-інфекції
- Сучасні підходи до лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю
- Коінфекція туберкульоз/ВІЛ: ведення нових і повторних випадків захворювання
- Хронічний бронхіт: розповсюдженість, етіологія загострень, лікування
- Актуальні питання виявлення і лікування хворих на ХОЗЛ
- Негоспітальна та нозокоміальна пневмонія: класифікація, діагностика і лікування
- Антибактеріальна терапія інфекцій нижніх дихальних шляхів
- Ідіопатичний легеневи фіброз: діагностика і лікування
- Проблеми професійної патології легень
- Вроджені вади і спадково обумовлені захворювання легень
- Актуальні питання торакальної хірургії

VII національний астма-конгрес у рамках V з'їзду фізіатрів і пульмонологів України

Програмні питання

- Епідеміологія бронхіальної астми (БА)
- Профілактика БА
- Фундаментальні основи БА
- Діагностика, моніторинг БА
- Фармакотерапія БА
- Нові терапевтичні стратегії у разі БА
- Астма та супутні захворювання
- Специфічна імунотерапія БА
- Лікування загострень БА спеціалістами швидкої допомоги
- Навчальні програми

Оргкомітет

Адреса: вул. М. Амосова 10, м. Київ, 03680, Україна.
Тел./факс: +38 (044) 270-35-59, +38 (044) 270-35-61, +38 (044) 275-05-68, +38 (044) 275-62-42
E-mail: gavrysyuk@inbox.ru oleksandr@pulmon.kiev.ua diagnost@ifp.kiev.ua