



Вестник

аллерголога-иммунолога

03–04 (15–16) март–апрель 2023

Для врачей



T2-ассоциированные заболевания



Тема номера | с. 2

Тема этого номера – T2-ассоциированные заболевания, и все статьи в нем посвящены именно им. Хочется начать с общего понятия T2-ассоциированных заболеваний и T2-астмы. Об этом рассказывает Наталья Михайловна Ненашева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тема номера | с. 4, 6

О полипозном риносинусите мы попросили рассказать Оксану Михайловну Курбачеву, профессора, доктора медицинских наук, заведующую отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главного внештатного аллерголога-иммунолога Центрального Федерального округа России

Об аллергическом рините рассказывает Андрей Станиславович Лопатин, профессор, Президент Российского общества ринологов



Спецпроект для врачей
«Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на сайте www.allergovestnik.ru

Актуально | с. 8

О том, как можно заподозрить и выявить эозинофильный эзофагит, и о подходах к его лечению мы попросили рассказать д. м. н. Ирину Николаевну Захарову и к. м. н. Ирину Владимировну Бережную

Региональный опыт | с. 10, 12

О ситуации с обеспечением пациентов современными препаратами в Саратовской области

Выдержки из статьи «Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области»

**ВТОРАЯ ПРЕМИЯ
ИМЕНИ АНДРЕЯ
ДМИТРИЕВИЧА АДО**

Прием заявок
до 15 февраля
2024 года



Зарубежный опыт | с. 16

Дайджест зарубежных статей о роли T2-воспаления в патогенезе различных заболеваний

Тема этого номера – Т2-ассоциированные заболевания, и все статьи в нем посвящены именно им. Хочется начать с общего понятия Т2-ассоциированных заболеваний и Т2-астмы. Об этом рассказывает *Наталья Михайловна Ненашева*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Т2-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: Т2-астма, механизм и основные биомаркеры



Наталья Михайловна Ненашева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Общее понятие Т2-заболеваний

Аллергические заболевания характеризуются значительной и повсеместной распространенностью, встречаются во всех возрастных группах и представляют собой глобальную медико-социальную проблему. Нарушения иммунного ответа, хроническое воспаление и ремоделирование пораженных тканей характерны для гетерогенной группы заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), хронический риносинусит с полипозом носа (ХПРС) и атопический дерматит (АтД). Определены два основных подтипа иммунного ответа, вызывающие АтД и БА: с вовлечением Т2-иммунных клеток и без вовлечения Т2-иммунных клеток. Поиск биомаркеров заболеваний и новых терапевтических мишеней важен для выбора лекарственных препаратов, контроля эффективности терапии, прогнозирования результатов и разработки стратегий модификации заболевания. В настоящее время достигнут прогресс в профилировании заболеваний, вызванных иммунным ответом типа 2 (Т2-заболевания), в то время как другие типы иммунного ответа при БА и АтД остаются менее изученными.

Большинство случаев заболеваемости АтД, АР, ХПРС и БА связано с вовлечением и активацией Т2-опосредованного воспаления. В процессе индукции и поддержания аллергического иммунного ответа производятся специфические цитокины типа 2 с участием эпителиальных клеток, дендритных клеток, Т-клеток, врожденных лимфоидных клеток (ILC2), эозинофилов, тучных клеток и базофилов. Активация Т-хелперов 2-го типа (Th2) и ILC2 является основой Т2-воспаления. Цитокины Th2 включают интерлейкины IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-31, а основные цитокины врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) – IL-5, IL-9 и IL-13.

Роль провоспалительных цитокинов разнообразна: IL-4 индуцирует дифференцировку Th2-клеток и вызывает переключение изотипов на синтез IgE В-клетками. IL-5 в основном отвечает за созревание и привлечение в очаг воспаления эозинофилов. IL-9, выделяемый клетками Th9, вызывает эозинофильное воспаление, рост тучных клеток, гиперсекрецию слизи и повышенную реактивность дыхательных путей. IL-13 регулирует пролиферацию IgE-синтезирующих В-клеток, гиперсекрецию слизи и гиперреактивность дыхательных путей, увеличивая проницаемость эпителиального барьера («открывает» плотные межклеточные соединения).

Эпителиальные клетки дыхательных путей и кожи служат первой линией защиты от аллергенов. При воздействии аллергенов, инфекционных агентов и токсинов эпителиальные клетки выделяют алармины, такие как

IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Эти цитокины могут напрямую индуцировать производство Т2-цитокинов врожденными лимфоидными клетками. IL-33 и TSLP напрямую активируют тучные клетки. TSLP стимулирует наивные Т-лимфоциты и дендритные клетки к индукции Т2-иммунного ответа, а также способствует пролиферации В-клеток. Предполагается, что изначально эти цитокины играли роль в иммунной защите против гельминтов, связанной с продукцией IgE, эозинофилией и реакциями гиперчувствительности 1-го и 4-го типа.

Т2-астма

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных хронических заболеваний, от него страдает до 358 млн человек во всем мире. Несмотря на то что за последние 30 лет отмечается снижение смертности и инвалидизации от БА, численность больных продолжает расти. Одна из основных характерных черт БА – гетерогенность, проявляющаяся множеством фенотипов и по крайней мере двумя эндотипами. БА – заболевание, представляющее собой сложный клинический синдром, характеризующийся вариабельной обструкцией дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивностью (БГР) и клеточным воспалением слизистой нижних дыхательных путей. Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в виде монотерапии или в комбинации с длительно действующими β2-агонистами (ДДБА) и/или антагонистами

лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Большинство пациентов хорошо отвечают на эту традиционную терапию и достигают контроля заболевания, но есть группа больных (5–10 %) с тяжелой БА, рефрактерной к традиционной терапии. У этих пациентов отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу и госпитализаций, на что приходится около 50 % всех экономических затрат на заболевание в целом.

В национальных российских и международных (GINA 2022) рекомендациях по БА предлагается выделять пять основных фенотипов заболевания.

- **Аллергическая БА:** как правило, дебютирует в детстве и связана с прошлой и/или семейной историей аллергических заболеваний, таких как экзема, аллергический ринит, аллергия на продукты питания или лекарственные средства. Для данного фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА обычно хорошо реагируют на лечение ИГКС.
- **Неаллергическая БА:** не связана с аллергией, встречается у взрослых. Профиль воспаления дыхательных путей при данном фенотипе может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.
- **БА с поздним дебютом:** у некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте. Эти больные чаще

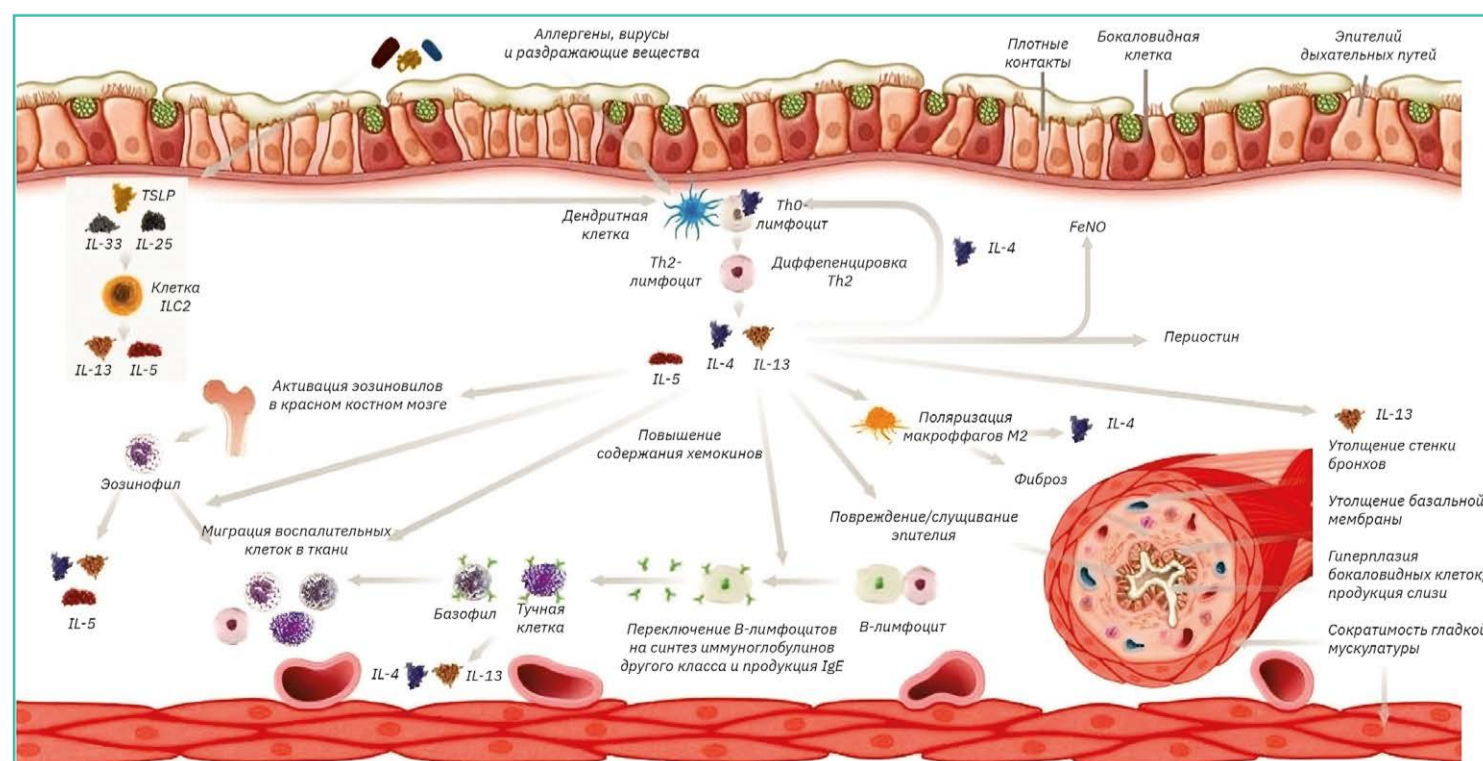


Рис. 1. Клетки и медиаторы воспалительного иммунного ответа 2-го типа (адаптировано Н. М. Ненашевой из: Brusselle G. G. et al., 2013; Fajt M. L., 2017; Israel E., 2017 для [1])

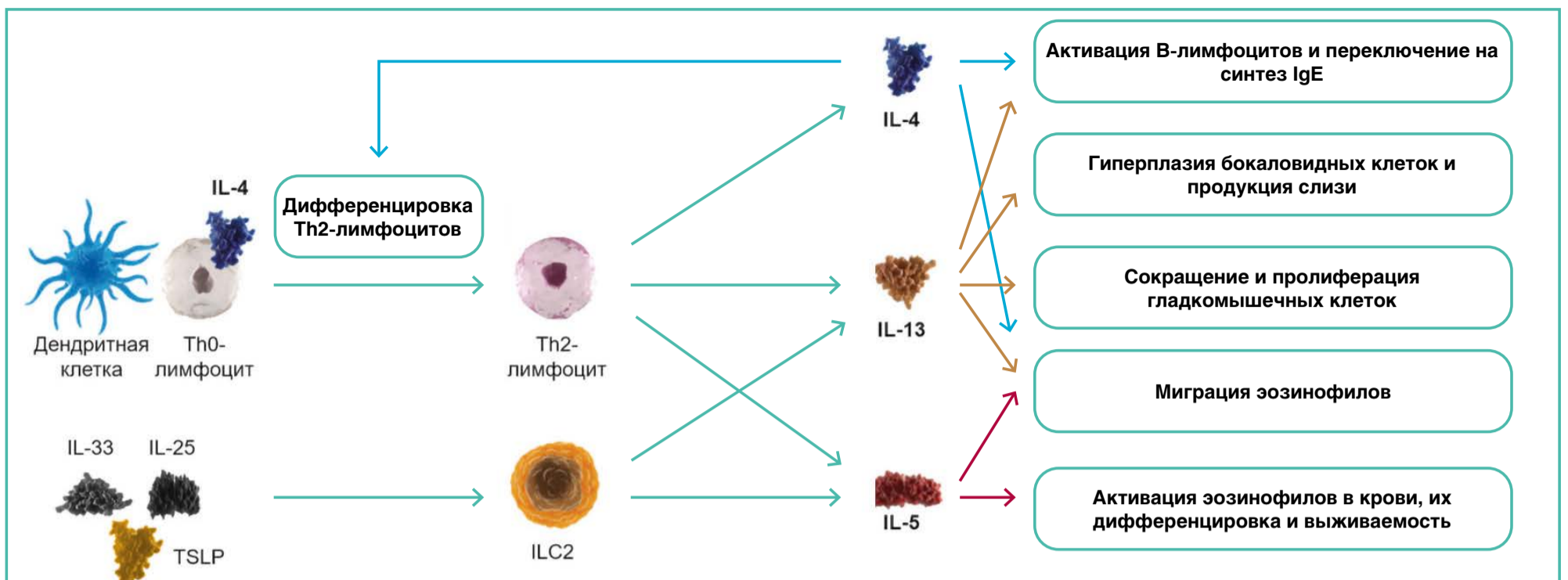


Рис. 2. Ключевые эффекты IL-4 и IL-13 в T2-воспалении (адаптировано Н. М. Ненашевой из Gandhi N. A. et al., 2016 для [1])

не имеют аллергии и, как правило, требуют более высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.

- **БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей:** некоторые пациенты с длительным анамнезом БА имеют фиксированную обструкцию дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.
- **БА у больных с ожирением:** пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

В основе данных фенотипов лежат два основных механизма развития иммунного воспаления: T2-эозинофильное воспаление, характерное для аллергической БА, аспириновой БА, БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА, и не T2-воспаление (нейтрофильное воспаление или малогранулоцитарное воспаление), лежащее в основе БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом.

По результатам исследований, большей части больных тяжелой БА (55–77 %) присущ T2-эндотип БА.

Основные клетки и медиаторы T2-воспаления при БА

Инициаторами T2-иммунного ответа при БА выступают клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета, которые активируются в результате взаимодействия генетических факторов и воздействия факторов внешней среды. Как известно, T2-ответ возникает как реакция на аллергены окружающей среды у лиц с атопией. Доминирование T2-иммунного ответа вызывает бронхиальную гиперреактивность (БГР), обструкцию бронхов и гиперсекрецию слизи. Th2 CD4⁺-клетки, которые характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и секрецией цитокинов T2-профиля (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), играют ключевую роль в развитии БА. Они запускают реакции гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой и ремоделирование бронхиальной стенки. Помимо аллергенов на развитие БА оказывают влияние респираторные

вирусы и аэрополлютанты. Ключевой фактор в развитии БА – взаимодействие между эпителиальными клетками слизистой нижних дыхательных путей и клетками в подлежащем мезенхимальном/подслизистом слое. Высвобождение эпителиальных цитокинов, таких как IL-25, IL-33 и TSLP, вызывающих приток воспалительных клеток и активацию дендритных клеток, является ключевым событием в запуске T2-иммунного ответа и эозинофильного воспаления при БА.

Дендритные клетки играют важную роль в индуцировании T2-иммунного ответа на чужеродные белки, такие как ингаляционные аллергены. Они направляются в дыхательные пути под влиянием сигналов эпителиальных клеток и интегрируются между ними, захватывая ингаляционные аллергены и процессируя их до линейных пептидов. Затем дендритные клетки представляют эти пептиды на своей поверхности в составе комплекса MHCII и мобилизуются в локальные лимфатические узлы. Там они активируют наивные CD4⁺ T-клетки в IL-4-компетентные под действием IL-4, что обуславливает переключение на синтез IgE в B-клетках. Th2 CD4⁺-клетки, которые мигрируют в эпителий слизистой дыхательных путей и подслизистые ткани, секретируют IL-4, IL-5 и IL-13, вызывая характерные для БА патологические изменения, включая эозинофильное воспаление и ремоделирование в эпителии и подслизистом слое.

Недавно выявленные клетки ILC2 также могут играть важную роль в развитии БА. ILC2 – это группа врожденных иммунных клеток, которые в ответ на сигналы со стороны эпителиальных клеток быстро продуцируют цитокины (IL-25, IL-33, TSLP, IL-1 β). Как и CD4⁺ T-клетки, ILC2 продуцируют цитокины типа 2 (Th2), такие как IL-5 и IL-13, которые вызывают эозинофильное воспаление и ремоделирование в эпителии и подслизистом слое дыхательных путей. Респираторные вирусы также могут стимулировать продукцию IL-25 и IL-33 эпителиальными клетками дыхательных путей, что приводит к активации ILC2 и развитию эозинофильного воспаления и БГР. Исследования показывают, что ILC2, ILC3 и Th17 могут играть важную роль в формировании стероид-резистентной БА. На рис. 1 представлены ключевые механизмы развития T2-воспаления при БА.

В патогенезе T2-астмы играют ключевую роль цитокины IL-4 и IL-13, которые кодируются соседними генами на хромосоме 5q у человека и передают сигналы через общий функциональный рецепторный комплекс. Несмотря на их

сходство, IL-4 и IL-13 оказывают различное, хотя и частично пересекающееся влияние на развитие аллергической астмы *in vivo*. IL-4 является ключевым фактором инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, но не регулирует БГР, продукцию слизи или субэпителиальный фиброз *in vivo* в контексте аллергического воспаления. Напротив, IL-13 играет более важную роль в эффекторной фазе T2-иммунного ответа и достаточен для того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания. IL-4 и IL-13 совместно провоцируют миграцию эозинофилов за счет увеличения продукции мощного хемоаттрактанта эотаксина-3 и стимулируют экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия на поверхности эндотелиальных клеток и молекул межклеточной адгезии, обязательных для миграции эозинофилов в ткани. Основные эффекты IL-4 и IL-13 представлены на рис. 2.

Кроме того, цитокин IL-5, продуцируемый определенными типами клеток, такими как CD4⁺ T-клетки, ILC2, тучные клетки и эозинофилы, играет важную роль в выработке, миграции и активации эозинофилов в дыхательных путях. Избыточное образование IL-5 связано с астмой, а у пациентов с тяжелой формой заболевания наблюдалось повышение уровня эозинофилов и катионного белка эозинофилов в мокроте. Поэтому IL-5 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов.

Биомаркеры T2-астмы

Биомаркер – это измеримый показатель, который может использоваться для оценки биологических процессов, фармакологического ответа на лечение или состояния здоровья и болезни. Действительный биомаркер должен обладать несколькими ключевыми характеристиками: он должен различаться при здоровом и больном состоянии, иметь высокие положительные и отрицательные прогностические значения, предоставлять информацию о прогнозе заболевания и клинических результатах, изменяться с прогрессированием заболевания и «нормализоваться» при успешном лечении, быть надежным и воспроизводимым в клинических условиях, легко определяться в реальной практике и быть эффективным с точки зрения стоимости.

Несмотря на постоянные усилия по выявлению биомаркеров для лечения астмы, до сих пор было описано всего несколько из них, которые указывают

на высокий уровень T2-воспаления (IgE, эозинофилы в крови и/или мокроте, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и периостин). Однако их применение в диагностике, прогнозе и терапии остается неоднозначным.

Эозинофилы мокроты – важный биомаркер для диагностики, прогнозирования и терапии астмы. Повышенное содержание эозинофилов в биоптатах дыхательных путей, мокроте или периферической крови связано с неадекватным контролем симптомов, увеличением частоты обострений и нарушением функции легких. Анализ мокроты характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в отношении эозинофильного воспаления в бронхолегочном сегменте больных астмой. Количество эозинофилов в индуцированной мокроте может использоваться в качестве маркера адекватности проводимой противовоспалительной терапии. Определение эозинофилии мокроты является подтвержденным биомаркером не только для кортикостероидной, но и для биологической терапии. Однако получение индуцированной мокроты представляет собой технически трудоемкий процесс, что ограничивает ценность этого биомаркера в рутинной клинической практике.

Эозинофилы крови являются важным биомаркером для выбора терапии у пациентов с астмой, особенно тех, у кого присутствует эозинофильное воспаление. Повышенное содержание эозинофилов в крови связано с более частыми обострениями, острыми респираторными симптомами и нарушением функции легких. Количество эозинофилов в крови может быть использовано в качестве маркера адекватности проводимой терапии кортикостероидами и биологической терапии. В рутинной практике эозинофилия крови может быть рассмотрена как суррогатный маркер для выявления эозинофилии дыхательных путей у взрослых пациентов с БА. Исходный уровень эозинофилов в крови также используется как биомаркер для прогнозирования клинической эффективности биологических препаратов для лечения тяжелой T2-астмы, таких как моноклональные антитела против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб), рецептора IL-5 (бенрализумаб) и рецепторов IL-4/IL-13 (дупилумаб). Во многих исследованиях отмечалось, что чем больший уровень эозинофилов крови регистрировался у пациентов до начала терапии, тем лучший ответ на биологические препараты они

имели по сравнению с пациентами без эозинофилии крови.

Измерение фракционного оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе. Оксид азота играет важную роль в биологии легких, так как является бронходилататором и медиатором воспаления. Он образуется в эпителии дыхательных путей в результате индукцибельной активации синтазы оксида азота в процессе аллергического воспаления. У взрослых уровень FeNO менее 25 ppb считается нормальным, а уровень выше 50 ppb – повышенным. Это суррогатный маркер эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Определение FeNO – простой, быстрый и неинвазивный метод, способный помочь в выборе оптимальной терапии для пациентов с астмой, особенно тех, у кого присутствует эозинофильное воспаление. Этот биомаркер очень чувствителен к ИГКС, в силу чего помогает выявить низкую приверженность к ИГКС-терапии при БА. Однако результаты клинических исследований по оценке этого маркера для подбора терапии БА довольно противоречивы. В некоторых случаях FeNO может быть использован для выявления пациентов, рефрактерных к ГКС-терапии, для которых целесо-

образно рассмотреть другой вид терапии вместо эскалации доз ИГКС. Наиболее эффективным оказывается применение FeNO в сочетании с другими биомаркерами для подбора оптимальной терапии у пациентов с тяжелой БА.

Периостин – это белок, который вырабатывается эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на стимуляцию IL-13. Он стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, снижая эластичность бронхиального эпителия. Периостин связан с развитием фиброза и коррелирует с эозинофильным воспалением в дыхательных путях, что является важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей. Уровень периостина повышен у пациентов с БА и может быть измерен в крови. Высокий уровень периостина связан с более выраженной обструкцией дыхательных путей и снижением функции легких. Также у таких пациентов может наблюдаться больший эффект в ответ на анти-IL-13-препараты лебрикизумаб и трафокиумаб, что позволяет использовать периостин как биомаркер для определения популяции больных, у которых эффективность лечения антителами против IL-13 будет наиболее

высокой. Однако необходимо установить пороговые уровни периостина в крови и стандартизировать методику его определения. Кроме того, специфичность периостина в отношении БА может быть под вопросом, учитывая его участие в других заболеваниях.

Имуноглобулин E (IgE) – это иммуноглобулин, который играет ключевую роль в развитии аллергической БА и опосредует реакции гиперчувствительности 1-го типа. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках и базофилах, что приводит к развитию эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Сывороточный IgE связан с риском развития астмы: при исследовании в педиатрической когорте больных БА было показано, что высокие уровни общего IgE связаны с атопией, утолщением бронхиальной стенки и более тяжелой формой заболевания. Хотя клиническая значимость определения общего уровня IgE в сыворотке крови ограничена его низкой специфичностью по отношению к БА и другим аллергическим заболеваниям, его уровень может быть использован для расчета дозы препарата при лечении БА (омализумаб), а снижение уровня свободного сывороточного IgE

после терапии омализумабом связано со снижением числа обострений БА в последующие два года. Определение специфических sIgE – важный этап аллергологического обследования для определения причинно-значимого аллергена и диагностический биомаркер аллергической БА.

Литература

1. Ненашева Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. 2019; 29(2):216–228.
2. Dong X., Ding M., Zhang J., et al. Involvement and therapeutic implications of airway epithelial barrier dysfunction in type 2 inflammation of asthma // Chin Med J (Engl). 2022; 135(5):519–531. Published 2022 Feb 16. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001983
3. Akdis C. A., Arkwright P. D., Brüggemann M. C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // Allergy. 2020; 75(7):1582–1605. DOI: 10.1111/all.143182022 GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: ginasthma.org/gina-reports/

О полипозном риносинусите, часто сопутствующем Т2-бронхиальной астме, мы попросили рассказать Оксану Михайловну Курбачеву, профессора, доктора медицинских наук, заведующую отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главного внештатного аллерголога-иммунолога Центрального Федерального округа России

ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНОСИТ: критерии отбора пациентов для применения генно-инженерной иммунобиологической терапии

Оксана Михайловна Курбачева, профессор, доктор медицинских наук, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный аллерголог-иммунолог Центрального Федерального округа России, член Президиума Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов

Почему полипозный риносинусит, традиционно ЛОР-заболевание, оказался в «юрисдикции» врачей аллергологов-иммунологов?

К Т2-заболеваниям относятся и проявления настоящей аллергии, и те заболевания, в основе которых нет истинного IgE-зависимого воспаления, но их иммунный механизм очень похож на развитие аллергии, поэтому в эту группу входят и такие заболевания, которые, строго говоря, не являются аллергическими. Так, к Т2-заболеваниям относятся аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, в основе которого лежит не только IgE-зависимое воспаление, но и другие механизмы.

В свое время выявилась когорта пациентов, которые безусловно относятся к больным бронхиальной астмой, но никакой аллергии у них не обнаруживали. При исследовании у таких пациентов выявляется значительное повышение эозинофилов крови, на основе чего считали, что у них имеется аллергия. Но при аллергологическом обследовании никакой аллергии



Оксана Михайловна Курбачева

у них не находили. Так, длительное время таких пациентов отправляли к различным врачам, пока не выяснили, что как раз Т2-воспаление всегда характеризуется высокой степенью эозинофилии и при этом не всегда является истинно аллергическим. Так выкристаллизовалась группа пациентов с бронхиальной астмой с Т2-воспалением без какой-либо аллергии. У этих пациентов сопутствующим заболеванием часто оказывается полипозный риносинусит, причем настолько

часто, что появилась гипотеза, которая впоследствии подтвердилась, о том, что в основе механизма развития и бронхиальной астмы, и сопутствующего риносинусита лежит Т2-воспаление.

Таким образом, полипозный риносинусит, который всегда относился к группе ЛОР-болезней и находился в компетенции оториноларингологов, попал в поле зрения врачей аллергологов-иммунологов. Оказалось, что он успешно лечится теми же препаратами, относящимися к генно-инженерной иммунобиологической терапии, что и бронхиальная астма, в основе которой лежит Т2-воспаление. То есть идея о том, что генно-инженерными препаратами можно добиться успеха в лечении полипозного риносинусита, вообще появилась из опыта лечения этими препаратами пациентов с астмой, у которых был сопутствующий риносинусит. Поэтому на сегодняшний день ни один аллерголог-иммунолог страны не может сказать, что пациент с полипозным риносинуситом не его пациент. Именно в иммунологических реакциях и воздействии на работу иммунной системы лежат ответы на актуальные вопросы в терапии полипозного риносинусита.

Иногда полипозный риносинусит ошибочно называют хроническим полипозным риносинуситом. Это излишне, поскольку представить себе острый полипозный процесс в носу и

околоносовых пазухах практически невозможно.

Полипозный риносинусит – это болезнь взрослых. Если полипозные разрастания обнаруживаются в слизистой полости носа и околоносовых пазухах у ребенка, то в абсолютном большинстве случаев нужно искать какую-то патологию, характеризующуюся в том числе ростом полипов в носу.

Каковы признаки полипозного риносинусита и как правильно поставить диагноз?

Полипозный риносинусит – это всегда хроническое заболевание, которое поражает нос и все околоносовые пазухи и характеризуется избыточным разрастанием слизистой оболочки. В итоге это приводит не просто к гипертрофии слизистой оболочки, а к полипообразованию. Двухсторонние полипы – это, как правило, единственный и главный признак полипозного риносинусита. При проведении оториноларингологом передней риноскопии (стандартного визуального осмотра полости носа) такие полипы хорошо видны. В зависимости от выраженности полипозного процесса, а именно, до какой степени видны полипы, какой процент полости носа они занимают, выделяют три степени тяжести полипозного риносинусита: первая – самая легкая, третья – самая тяжелая. Третья степень подразуме-

вает obturация полипозными образованиями всех околоносовых пазух и полости носа.

Надо сказать, что только по данным передней риноскопии врач-оториноларинголог, как правило, не ставит такой диагноз, а направляет пациента на компьютерную томографию носа и околоносовых пазух. С появлением компьютерной томографии были предложены более тонкие шкалы по оценке степени прорастания полипами разных структур. Появилась шкала Ланда-Маккея, которая хотя и используется оториноларингологами в обычной практике достаточно редко, чаще в научных исследованиях и клинических испытаниях препаратов, но тем не менее это хорошая шкала, по динамике показателей которой можно судить об эффективности того или иного лечения.

Какие жалобы предъявляют пациенты с полипозным риносинуситом при опросе?

Приходится признать, что их жалобы ничем не отличаются от всех остальных хронических ринитов. На ранних стадиях пациенты жалуются на заложенность носа, ринорею, потом – на полное отсутствие носового дыхания. Очень часто первой и основной жалобой становится потеря обоняния. Она связана с тем, что obturация носа и околоносовых пазух полипами приводит к тому, что воздух не проникает к рецепторам, воспринимающим запахи. Человек не чувствует даже запаха еды, он различает вкус – соленое, сладкое, кислое, горькое, но тех оттенков еды, ароматов, с которыми, собственно, и связано удовольствие, наслаждение едой, он не различает. Это очень сильно снижает качество жизни.

Очень часто полипозный риносинусит сопровождается головными болями, и нередко первое обращение такого пациента – это визит к невропатологу по поводу мучительных головных болей. И уже невропатолог направляет пациента на обследование к ЛОР-врачу, который и ставит диагноз «полипозный риносинусит».

Иногда полипозный риносинусит обнаруживает стоматолог при проведении ортопантограммы или компьютерной томографии, при которой визуализируются полипозные образования в околоносовых пазухах.

За правильную диагностику полипозного риносинусита, безусловно, отвечают врачи-оториноларингологи. Они же проводят и дифференциальную диагностику с другими видами хронических ринитов. Полипы в полости носа бывают разными – на основании только осмотра и жалоб пациента, как мы уже поняли, малоспецифических, этот диагноз поставить нельзя. Нужен эндоскопический осмотр, компьютерная томография, если есть сомнения, если полипы односторонние, делают биопсию для определения гистологической структуры полипа. И это все, что нужно, чтобы поставить правильный диагноз.

Еще один аспект, отличающий один полипозный риносинусит от другого, – склонность к рецидивам. Есть такие варианты полипозного риносинусита, которые возникают, например, на фоне стойкой, чаще всего бактериальной, инфекции. Это, по сути, реактивный процесс, и однократная операция убирает навсегда эти образовавшиеся полипы. Такие пациенты потом живут долго и счастливо без какого-либо полипозного риносинусита и справедливо считают себя выздоровевшими.

В других случаях это рецидивирующий процесс. После хирургического удаления всех полипов из носа и око-

лоносовых пазух через некоторое время полипы вырастают снова. Есть пациенты, которые переносят несколько таких операций, но полипоз все время рецидивирует. Как правило, такие пациенты выявляются уже при сборе анамнеза. Несколько операций, многочисленные безуспешные попытки найти терапевтический способ остановить разрастание полипов с помощью каких-нибудь спреев, таблеток – все эти данные указывают на наличие полипозного риносинусита.

Как лечат полипозный риносинусит?

До назначения препаратов генно-инженерной терапии в распоряжении врачей есть интраназальные кортикостероиды. Полипозный риносинусит – одно из главных показаний к такому лечению. Есть также антагонисты лейкотриеновых рецепторов – нельзя сказать, чтобы они были очень эффективны, но бывает, что пациентам с полипозом и непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств антилейкотриеновые препараты помогают.

Пациентов, которые уже испробовали на себе все способы и хирургического, и терапевтического лечения, мы отбираем на генно-инженерную иммунобиологическую терапию.

Пациенты с изолированным полипозным риносинуситом, как правило, остаются под наблюдением оториноларингологов, которые также уполномочены проводить генно-инженерную иммунобиологическую терапию. При наличии бронхиальной астмы такие пациенты остаются под наблюдением аллергологов-иммунологов, иногда пульмонологов.

Без преувеличения можно сказать, что для таких пациентов генно-инженерная иммунобиологическая терапия становится спасением, дает потрясающий, революционный эффект. В моем поле зрения есть пациенты и с бронхиальной астмой, и с крапивницей, и с дерматитом, но именно пациенты с полипозным риносинуситом быстро ощущают на себе эффективность терапии: нос начинает дышать, потом появляются запахи, и с ними вся радость жизни. Пациенты счастливы, и счастлив врач, который смог помочь своему пациенту.

Надо сказать, что это была настолько нерешенная проблема во всем мире, что, когда появилась возможность ее решать, многие врачи не верили своим глазам. Даже наш врач-рентгенолог, которая не участвует в лечебном процессе, но видит рентгенограммы наших пациентов, сначала не верила, что в течение трех месяцев у пациента все очистилось, исчезли все полипы. Такая положительная динамика не всегда наблюдается даже после хорошо проведенных операций. Уходит Т2-воспаление, меняется структура слизистой, полипы сами по себе рассасываются и исчезают. И это в структурах черепа, в некоторые из которых нож хирурга, в том числе тонкий хирургический эндоскоп, никогда, ни при каких обстоятельствах, не доберется – это опасно, доступ во многие места затруднен или даже невозможен.

Подведем итог вышесказанному. До появления генно-инженерной терапии мы лечили полипозный риносинусит интраназальными кортикостероидами, антилейкотриеновыми препаратами, глюкокортикостероидными гормонами в таблетках или уколах. Кстати сказать, если пациент отвечает на системные глюкокортикостероиды, это еще одно доказательство, признак, биомаркер того, что в основе заболевания лежит именно Т2-вос-

Поллипозный риносинусит, который всегда относился к группе ЛОР-болезней и находился в компетенции оториноларингологов, попал в поле зрения врачей аллергологов-иммунологов. Оказалось, что он успешно лечится теми же препаратами, относящимися к генно-инженерной иммунобиологической терапии, что и бронхиальная астма, в основе которой лежит Т2-воспаление. То есть идея о том, что генно-инженерными препаратами можно добиться успеха в лечении полипозного риносинусита, вообще появилась из опыта лечения этими препаратами пациентов с астмой, у которых был сопутствующий рино-

воспаление и что этот пациент подходит для генно-инженерной иммунобиологической терапии.

Гормонами это состояние лечить нельзя не потому, что оно плохо поддается их воздействию. Основная причина – гормональная терапия дает много осложнений. А таким пациентам она нужна пожизненно.

Поэтому, когда появились генно-инженерные препараты, врачи очень этому обрадовались и стали применять их в лечении полипозного риносинусита. Первым для лечения полипозного риносинусита был зарегистрирован дупилумаб – это моноклональное антитело против интерлейкинов 4 и 13, точнее, против альфа-цепи рецептора к IL4, но поскольку это общий рецептор для двух интерлейкинов, он блокирует развитие Т2-воспаления, противодействуя этим двум цитокинам. На сегодняшний день дупилумаб является наиболее частым и успешно применяемым в лечении полипозного риносинусита препаратом.

Вторым получил регистрацию для лечения полипозного риносинусита омализумаб с торговым названием «Ксолар». Это анти-IgE-терапия. У пациентов с IgE-зависимой аллергией также может быть полипозный риносинусит, такой механизм в его развитии имеет место быть, поэтому у «Ксолара» есть такое показание. Количество пациентов, отвечающих на этот препарат, меньше, чем на анти-интерлейкины 4 и 13, поэтому «Ксолар» применяется в меньшей степени.

Исторически третьим получил регистрацию для лечения полипозного риносинусита меполизумаб. Это моноклональные антитела к интерлейкину 5. Он таргетирует эозинофильное воспаление и очень положительно влияет на полипы.

Собственно, эти три препарата на сегодняшний день составляют исчерпывающий список из числа генно-инженерных препаратов, которыми лечат полипозный риносинусит. Все три препарата зарубежные, львиная доля приходится на дупилумаб, остальные два конкурируют за единичные проценты пациентов.

Есть отечественный биоаналог омализумаба препарат «Генолар», но он пока не получил регистрацию применения при полипозном риносинусите.

Подводя итог всему вышесказанному, хочется выделить две задачи, которые стоят перед врачом аллергологом-иммунологом, к которому попал пациент с диагнозом «полипозный риносинусит». Первая задача – определить, есть ли у пациента аллергия, и если есть, подобрать метод лечения этой аллергии. Это очень важно, потому что для пациента с полипозным риносинуситом аллергическое воспаление в той же полости носа является дополнительной нагрузкой. В этом случае хорошо помогает аллерген-специфическая иммунотерапия, которая, хотя и не действует на собственно полипозные разрастания, убирает аллергическое воспаление, существенно облегчая тем самым состояние пациента.

Вторая задача – определить, является ли данный пациент кандидатом на генно-инженерную иммунобиологическую терапию. Как мы уже говорили выше, убедиться в том, что перед нами пациент с Т2-воспалением, нам помогает определение количества эозинофилов, анализ анамнеза и объективных данных от ЛОР-врача. В случае если Т2-воспаление подтверждается, надо порекомендовать пациенту продолжить лечение у оториноларинголога с применением генно-инженерной терапии.

Надо сказать, что благодаря «волшебному» действию генно-инженерной иммунобиологической терапии появился огромный контингент пациентов, которые готовы с момента постановки диагноза сразу согласиться на этот метод лечения. Хочется напомнить, что это непростое лечение. Во-первых, оно дорогостоящее, хотя и бесплатное для пациентов. Во-вторых, это лечение, скорее всего, пожизненно привязывает человека к необходимости регулярно обращаться к врачу. Каждые две недели необходимо вводить препарат, потому что как только лечение прекращается, полипы опять начинают расти. Возможно, когда-нибудь будет найден другой способ, более эффективный, действующий более длительно, но пока ситуация выглядит именно так.

Генно-инженерная терапия – это очень эффективный способ коррекции, но надо понимать, что если пациент может однократно прооперироваться, а потом жить нормально, пользуясь интраназальным кортикостероидом, то это лучше, чем «садиться» на генно-инженерную иммунобиологическую терапию. Поэтому отбор на такое лечение должен быть очень жестким и вступать в него должны только те пациенты, которым больше никак нельзя помочь.

Говоря о T2-заболеваниях, нельзя обойти вниманием такое распространенное и значительно снижающее качество жизни пациентов состояние, как аллергический ринит. О нем мы попросили рассказать *Андрея Станиславовича Лопатина*, профессора, Президента Российского общества ринологов

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Андрей Станиславович Лопатин, профессор, врач-оториноларинголог ФБГУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, Президент Российского общества ринологов

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. Часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма (БА), атопический дерматит. Так, БА выявляется у 15–38 % пациентов с АР, в то же время 55–85 % пациентов с БА отмечают симптомы АР. Аллергический ринит – одно из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 10–32 % населения страдает от этого заболевания. В России, согласно исследованиям, АР диагностируется у 20–25 % населения, в том числе у 20 % детей.

АР существенно снижает качество жизни пациентов, особенно в сфере физической активности, работы и социальных отношений. Ограничения в повседневной жизни, такие как пропущенные рабочие и учебные дни, весьма распространены среди пациентов с АР, что делает заболевание экономически и социально значимым. Помимо типичных назальных симптомов пациенты, длительное время страдающие АР, начинают испытывать такие симптомы, как гипоосмия (снижение обоняния), тревожность, депрессия, когнитивные нарушения, снижение памяти, нарушение сна, что усугубляет бремя заболевания.

Этиология АР

Основными этиологическими факторами АР являются следующие группы аллергенов.

- Пыльцевые аллергены. Выделяют три основных источника пыльцевых аллергенов: деревья, злаковые и сорные травы. Пыльцевой спектр и сроки цветения могут варьировать в зависимости от климато-географических особенностей региона. В средней полосе России выделяют три основных периода цветения (поллинииции) аллергенных растений: весенний (апрель-май) связан с цветением деревьев (береза, ольха, орешник, дуб и др.); ранний летний (июнь – середина июля) – с цветением злаковых или луговых трав (тимофеевка, овсяница, ежа, райграс, костер, рожь, мялик и др.); поздний летний – осенний (середина июля – сентябрь) – с цветением сорных: сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия, циклахена), крапивных (крапива) и маревых (лебеда). АР, вызванный сенсibilизацией к пыльце растений, называют сенной лихорадкой или поллинозом.

- Аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*).

- Другие аллергены домашней пыли (библиотечной пыли, тараканов).
- Эпидермальные аллергены (кошки, собаки, лошади и т. п.).
- Грибковые аллергены (споры плесневых грибов).
- Профессиональные аллергены. Представляют собой гетерогенную группу аллергенов, с которой контактируют лица определенных профессий (например, мука у пекарей, латекс и медикаменты у работников здравоохранения и т. д.).
- Пищевые аллергены. По разным данным, от 40 до 70 % больных АР испытывают нежелательные реакции при употреблении в пищу растительных продуктов, что обусловлено перекрестной реактивностью пищевых и пыльцевых аллергенов. Наиболее распространенным проявлением перекрестной пищевой аллергии (ППА) является оральный аллергический синдром (IgE-опосредованные реакции, протекающие в полости рта в месте непосредственного контакта с аллергеном и проявляющиеся зудом в полости рта, отеком слизистой), однако возможны и системные реакции, такие как назальные и бронхиальные симптомы, крапивница, анафилаксия. Наиболее часто ППА вызывают косточковые фрукты, орехи, семена, сырые овощи.

Патогенез АР

По механизму развития АР относится к IgE-опосредованным реакциям (аллергические реакции немедленного типа).

На стадии сенсibilизации попавший в организм аллерген захватывают и расщепляют, а затем представляют клеткам Т-хелперам (Th2) антиген-презентирующие клетки. Th2-клетки, в свою очередь, активизируются, продуцируют ряд цитокинов: интерлейкин-4 (IL-4), IL-13, IL-5, IL-6, IL-10, а также индуцируют синтез аллерген-специфических IgE В-клетками. Образовавшийся IgE фиксируется на расположенных на мембранах базофилов и тучных клеток слизистых оболочек и соединительной ткани высокоаффинных рецепторах к IgE – FcεRI. На поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов экспресси-



Андрей Станиславович Лопатин

руются низкоаффинные рецепторы FcεRII, которые также связывают аллерген-специфические IgE.

При повторном поступлении в организм аллерген связывается IgE-антителами, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов, вследствие чего секретируются различные медиаторы, такие как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов.

В течение нескольких минут после контакта сенсibilизированного организма с аллергеном развивается ранняя фаза аллергической реакции, обусловленная действием медиаторов на органы-мишени: происходит повышение сосудистой проницаемости и отек тканей, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекреция слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний. Для этой фазы характерны такие симптомы, как зуд, чихание, водянистые выделения из носа.

Поздняя (или отсроченная) фаза аллергической реакции наступает через четыре-шесть часов после воздействия аллергена по причине инфильтрации тканей базофилами, эозинофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами и продолжающейся продукцией провоспалительных медиаторов. Во время этой фазы симптомы АР усугубляются: появляются заложенность носа, назальная гиперреактивность, anosmia.

При длительном изменении в клеточном составе за счет привлечения эозинофилов, базофилов, тучных кле-

ток и Th2-клеток происходит поддержание воспаления провоспалительными цитокинами Т-клеток и усиление общей реактивности слизистой оболочки носа. На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы, а также развивается неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа, выражающаяся в повышенной чувствительности к таким раздражителям, как резкие запахи, перепады температуры и др.

Ключевые звенья патогенеза и симптомы АР представлены на рис. 1.

Классификация АР

В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный (САР), круглогодичный/бытовой (КАР) или профессиональный АР.

По характеру течения выделяют:

- интермиттирующий АР – симптомы беспокоят менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году;
- персистирующий АР – симптомы беспокоят более четырех дней в неделю и более четырех недель в году.

По степени тяжести:

- легкая степень – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон;
- средняя степень – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента;
- тяжелая степень – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон.

Выделяют также стадии обострения и ремиссии АР.

АР и коморбидные заболевания

- АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, БА, атопический дерматит.
- Доказана взаимосвязь АР и БА; АР является фактором риска развития БА.
- По разным данным, от 40 до 70 % больных с САР отмечают синдром перекрестной пищевой аллергии при



употреблении в пищу свежих фруктов, овощей, орехов и семян, симптомы которого имеют различные клинические проявления от легкого зуда в полости рта до анафилактического шока.

• АР повышает вероятность развития острого риносинусита в 4,4 раза по сравнению со здоровыми лицами.

• Вазомоторный и медикаментозный ринит часто сопутствуют АР.

Лечение АР

Достижение полного контроля над симптомами АР является критерием эффективности лечения. Однако продолжающееся воздействие триггерных факторов, таких как аллергены и аэрополлютанты, может снизить эффективность лечения, приводя лишь к уменьшению выраженности симптомов АР. В международном согласительном документе ARIA и российских рекомендациях используется ступенчатый подход в лечении АР, который основывается на степени тяжести симптомов и их влиянии на повседневную жизнь пациента. Основными методами лечения АР являются медикаментозная терапия, элиминационные мероприятия и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).

Элиминация аллергенов

Элиминация причинно-значимого аллергена является первым и необходимым шагом в лечении АР. В большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергенами невозможно, однако даже частичное уменьшение их воздействия облегчает течение заболевания и снижает потребность в медикаментозном лечении. Элиминационные мероприятия могут включать использование специальных очистителей воздуха с фильтрами тонкой очистки класса HEPA, применение противоаллергенных чехлов и акарицидных средств, ежедневную влажную уборку в помещении, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону и исключение из рациона перекрестно реагирующих продуктов.

Одним из важных приемов для исключения контакта аллергена со слизистой оболочкой носа является ирригационная терапия, которая включает различные методы и способы промывания и орошения полости носа солевыми растворами. Применение изотонического солевого раствора, в том числе препаратов на основе морской воды, способствует улучшению функции мерцательного эпителия, уменьшению экспозиции на поверхности слизистой оболочки носа пылевых частиц и аллергенов, а также оказывает увлажняющее действие. Орошение полости носа рекомендуется всем пациентам с АР при применении интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), так как это позволяет удалить избыток отделяемого, который может препятствовать эффективному контакту препарата со слизистой оболочкой носа и предотвратить развитие побочных эффектов, таких как сухость слизистой оболочки и носовые кровотечения.

Таблица 1. Ступенчатый подход к терапии АР

Иммунотерапия (АСИТ)

Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень
Один из: • нсН1-АГП • интраназальные АГП • кромоглициевая кислота (назальный препарат) • АЛР	Один из: • ИнГКС (предпочтительно) • нсН1-АГП • интраназальные АГП • АЛР	Комбинация ИнГКС с одним из: • нсН1-АГП • интраназальные АГП • АЛР	Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом
Препараты скорой помощи			
Адреномиметики коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

Примечание: нсН1-АГП – антигистаминные препараты системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды.

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Для пациентов с АР, находящихся в ремиссии, в том числе медикаментозной, рекомендуется рассмотреть возможность проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Это позволяет уменьшить выраженность всех симптомов АР и снизить потребность в препаратах симптоматической и базисной терапии. Действие АСИТ распространяется на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа, приводит не только к торможению аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии – гистамину. Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении виновных аллергенов. Также АСИТ предотвращает трансформацию АР в БА и расширение спектра сенсibilизации.

Медикаментозная терапия АР

Ни один из существующих препаратов, применяемых для лечения АР, не может полностью излечить заболевание, однако они позволяют эффективно контролировать симптомы. Основной целью лечения является улучшение самочувствия и возвращение пациента к активной повседневной деятельности. Для достижения этой цели врач использует ступенчатый подход, который включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов. Принцип ступенчатого подхода заключается в увеличении объема терапии при отсутствии контроля симптомов и снижении объе-

ма терапии в случае достижения и поддержания контроля симптомов. С этой целью используются такие фармакологические средства, как неседативные антигистаминные препараты (АГП), ИнГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), комбинированные препараты, которые подбираются индивидуально в зависимости от выраженности симптомов и их влияния на повседневную жизнь. Принцип ступенчатой терапии АР представлен в табл. 1.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты (АГП) являются антагонистами H1-гистаминовых рецепторов и блокируют эффекты гистамина, тем самым уменьшая зуд в носу, чихание, ринорею, заложенность носа.

При АР рекомендуются АГП II поколения, селективно блокирующие H1-гистаминовые рецепторы. Данные препараты не вызывают сонливости, обладают высоким профилем безопасности и начинают действовать через один-два часа после применения. К ним относятся цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, эбастин, биластин. Помимо системных лекарственных средств используют местные назальные спреи на основе олопатадина, азеластина и левокабастина.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

При АР происходит высвобождение цистеинил-лейкотриенов из воспалительных клеток слизистой оболочки носа после воздействия аллергена, что вызывает характерные симптомы. Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст и др.) благодаря своему специфическому связыванию с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами подавляют воспаление слизистой оболочки носа и бронхов. Эти препараты обладают противова-

лгергическим и противовоспалительным действием, способны не только уменьшать, но и предотвращать развитие симптомов АР, а также позволяют контролировать симптомы БА.

Кромоглициевая кислота (кромоны)

Кромоны обладают стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток, ингибируя процесс дегрануляции. Эффективность кромоглициевой кислоты ниже, чем у АГП и АЛР, а время наступления максимального эффекта составляет от семи до 12 дней, поэтому данные препараты стоит назначать заранее, до контакта с аллергеном.

Интраназальные глюкокортикостероиды

ИнГКС воздействуют практически на все звенья патогенеза АР, обладая противоаллергическим, противовоспалительным и противоотечным действием. По силе действия данные препараты превосходят пероральные неседативные АГП и кромоглициевую кислоту. ИнГКС обладают высоким профилем безопасности даже при длительном применении. В отличие от деконгестантов ИнГКС не вызывают атрофических изменений слизистой оболочки носа и не угнетают активность мерцательного эпителия. При АР применяют назальные аэрозоли на основе беклометазона дипропионата, будесонида, флутиказона пропионата, флутиказона фууроата и мометазона фууроата.

Интраназальные деконгестанты

Деконгестанты – это α-адреномиметики, которые уменьшают приток крови к сосудам и кавернозной ткани носовых раковин. Это приводит к сокращению отека и гиперпродукции слизи бокаловидными клетками. Таким образом, деконгестанты помогают устранить заложенность носа неза-

Достижение полного контроля над симптомами АР является критерием эффективности лечения. Основными методами лечения АР являются медикаментозная терапия, элиминационные мероприятия и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).



висимо от причины ее возникновения. Некоторые препараты, такие как нафазолин и тетризолин, имеют короткое действие и могут негативно влиять на реснитчатый эпителий полости носа. В то же время другие препараты, такие как ксилометазолин (действующий 8–10 часов) и оксиметазолин (действующий 10–12 часов), при ко-

ротких курсах применения (три-семь дней) не вызывают функциональных и морфологических изменений реснитчатого эпителия. Деконгестанты следует применять не более двух-трех раз в сутки в течение пяти-семи дней.

Сравнительная оценка влияния различных препаратов на АР представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная оценка влияния различных препаратов на АР

Класс препаратов	Представители класса	Чихание	Ринорея	Заложенность носа	Зуд в носу	Глазные симптомы	Начало действия
Пероральные неседативные АГП	Дезлоратадин Левосетиризин Лоратадин Фексофенадин Цетиризин Эбастин Рупатадин Биластин	++	++	+	+	++	1–3 ч
Интраназальные АГП	Азеластин Левакабастин	++	++	+	+	—	Менее 30 мин.
ИНГКС	Мометазон Флутиказон	+++	+++	+++	+++	++	6–48 ч
Комбинация интраназальных АГП + ИНГКС	Мометазон/Олопатадин Мометазон/Азеластин	++++	++++	++++	++++	+++	от 10 мин.
Интраназальные кромоны	Кромоглициевая кислота	+	+	+	+	—	15 мин.
Интраназальные деконгестанты	Оксиметазолин Ксиламетазолин	—	—	+++	—	—	15 мин.
АЛР	Монтелукаст	+	+	+	+	—	1 ч

++++ Выраженность эффекта — Отсутствие эффекта

Баллы по ВАШ



ВАШ < 2 — контролируемый АР ВАШ 2–5 — частично контролируемый АР ВАШ > 5 — неконтролируемый АР

■ Распространенность различных аллергических заболеваний в мире в последние десятилетия неуклонно растет. По мнению некоторых экспертов, рост атопии можно расценивать как пандемию. Увеличивается частота встречаемости и эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний. Наиболее распространенным в этой группе является эозинофильный эзофагит. В детском возрасте из-за неярко выраженных симптомов поставить диагноз довольно трудно, при этом у врачей зачастую отсутствует настороженность по отношению к этому заболеванию. Итогом становится большое количество ошибочных диагнозов и, как следствие, неверного лечения и развития осложнений у паци-

ентов. О том, как можно заподозрить и выявить эозинофильный эзофагит, и о подходах к его лечению мы попросили рассказать Ирину Николаевну Захарову, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача России, заведующую кафедрой педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, и Ирину Владимировну Бережную, кандидата медицинских наук, доцента кафедры педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У ДЕТЕЙ

Ирина Николаевна Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России



Ирина Николаевна Захарова

Ирина Владимировна Бережная, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России



Ирина Владимировна Бережная

❗ **Какие состояния входят в группу эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний?**

И. Н. Захарова. Начнем с определения. Эозинофильные гастроинтестинальные заболевания (ЭГИЗ) – это воспалительные состояния ЖКТ, которые характеризуются эозинофилией тканей и дисфункцией или повреждением конечных органов с грубым нарушением функции, приводящим к инвалидизации. Выделяют первичные и вторичные ЭГИЗ. Первые связаны с атопией и другими аллергическими состояниями, вторые – с основными системными

заболеваниями или гиперэозинофильным синдромом.

По номенклатуре ЭГИЗ делятся по принципу этажа ЖКТ, на котором обнаружено эозинофильное воспаление: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный дуоденит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит.

Добавлю, что такое разделение было предложено в 2022 году, когда

птомов, включая недомогание, сонливость и головную боль, используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ, рис. 2), которая представляет собой линейку от 0 до 10 баллов, где 0 означает отсутствие симптомов, а 10 – их максимальную выраженность. ВАШ проста в использовании и может применяться для документирования степени выраженности и контроля симптомов, а также для оценки эффективности лечения. Результаты, полученные с помощью ВАШ, характеризуются высокой чувствительностью и воспроизводимостью, что делает ее ценным инструментом для повседневного применения врачами и пациентами.

Литература

1. Белоусов Ю. Б., Оганов Р. Г., Бойко А. Н. и др. Аллергический ринит у взрослых: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение // Российский медицинский журнал. 2018; 26(23):1639–1645.
2. Курбачева О. М., Мухаметшина Р. Р., Козлова А. А. и др. Аллергический ринит: клиника, диагностика и лечение // Практическая медицина. 2020; 18(2):68–72.
3. Шиленкова В. В., Лопатин А. С. Аллергический ринит и качество жизни // Российская ринология. 2019; 27(4):215–223.
4. Емельянов А. В. и др. Аллергический ринит: клинические рекомендации / под ред. А. С. Лопатина и В. В. Шиленковой. – СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2022. ISBN 978-5-98620-610-3
5. Аллергический ринит: взрослые и дети. Федеральные клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1 (ссылка активна на 26.04.2023).

Вы сказали о генетической предрасположенности заболевания. Какие данные свидетельствуют в ее пользу?

И. Н. Захарова. Был проведен анализ педиатрических пациентов, который показал, что у 10 % родителей детей с эозинофильным эзофагитом имелись стриктуры пищевода, а у 8 % диагноз эозинофильного эзофагита был подтвержден биопсией. В полногеномных исследованиях единственного локуса, ответственного за развитие эозинофильного эзофагита, выявить не удалось. Большинство идентифицированных генетических локусов влияют на дисфункцию эпителиального барьера и Th2-опосредованные иммунные ответы. В результате повышенная проницаемость ткани пищевода и поглощение антигена приводят к аномальному Th2-иммунному ответу. Это включает несколько цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13. IL-5 – один из ключевых цитокинов, секретируемый Th2-клетками, тучными клетками и эозинофилами, способствует пролиферации, выживанию, активации и хемотаксису эозинофилов.

Какую роль играет внешняя среда в развитии эозинофильного эзофагита?

И. В. Бережная. Заболеваемость эозинофильным эзофагитом и его распространенность быстро растут, что говорит о ключевой роли в его патогенезе факторов окружающей среды. Прежде всего это касается аллергенов, которые способствуют как развитию, так и обострению эозинофильного эзофагита.

Каковы клинические проявления эозинофильного эзофагита?

И. Н. Захарова. Клинические проявления, особенно в раннем периоде развития эозинофильного эзофагита, малоспецифичны. Дети раннего возраста капризничают, отказываются от еды, может возникать нарушение дыхания в виде кратковременного апноэ, задержка физического развития и дефицитные состояния. Тяжесть течения заболевания зависит от глубины эозинофильной инфильтрации стенки пищевода с диапазоном проявлений от легкой формы дисфагии до полной обструкции просвета пищевода с нарушением глотания и развитием эрозивно-язвенного поражения,



приводящей к нутритивной недостаточности и другим тяжелым осложнениям. Прогрессирование симптомов эозинофильного эзофагита представлено на рис. 1.

Как поставить диагноз эозинофильного эзофагита?

И. В. Бережная. Как уже было сказано, клинические проявления эозинофильного эзофагита, особенно у младенцев и детей, малоспецифичны. Средняя задержка в постановке диагноза составляет три-пять лет, при этом риск развития фиброза с каждым годом увеличивается на 5 %.

При постановке диагноза учитывают:

- наличие повторяющихся желудочно-кишечных симптомов;
- увеличение количества эозинофилов при высокой мощности поля в образцах биоптатов;
- отсутствие вторичных причин желудочно-кишечной эозинофилии.

В случае непроходимости пищевода и дисфагии у детей и молодых людей всегда необходимо исключить диагноз эозинофильного эзофагита.

Некоторыми экспертами предложены опросники для детей школьного возраста и подростков с акцентом на следующие вопросы:

- Долго ли ты пережевываешь пищу?
- Ты последний встаешь из-за стола?
- Пьешь ли ты много воды во время еды, чтобы облегчить глотание?
- Избегаешь ли ты определенных продуктов, таких как хлеб, рис или мясо?
- Ты режешь еду на очень мелкие кусочки?

Чем дольше путь к диагнозу, тем более ярко проявляется картина гастроэзофагеального рефлюкса, дисфагии до застревания пищи в пищеводе, до рвоты после еды. Диагностический алгоритм представлен на рис. 2.

Расскажите, пожалуйста, о лечении пациентов с эозинофильным эзофагитом.

И. Н. Захарова. Единые рекомендации по ведению пациентов с ЭГИЗ в целом и с эозинофильным эзофагитом в частности на сегодняшний момент отсутствуют. В качестве лечения первой линии используют диетическую коррекцию и кортикостероидные препараты. Целями терапии эозинофильного эзофагита являются:

- достижение клинической (купирование дисфагии) и гистологической ремиссии заболевания;
- предотвращение развития осложнений (стриктуры пищевода).

Гистологической ремиссией эозинофильного эзофагита считается разрешение эозинофильного воспаления (менее 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения).

Есть три диетических стратегии, применяющиеся при эозинофильном эзофагите:

1) целевая элиминационная диета, основанная на тестировании на аллергию с целью распознавания потенциальных аллергенов и исключения их из рациона;

2) эмпирическая элиминационная диета или элиминационная диета с полным исключением «большой шестерки» (коровье молоко, яйца, соя, пшеница, арахис/лесные орехи и рыба/моллюски);

3) элементарная диета, полностью исключающая все потенциальные аллергенные пищевые белки.

По достижении гистологического разрешения заболевания по отдельности повторно вводятся исключенные продукты, чтобы диета стала менее строгой и рацион более разнообразным. Эффективность элиминационной диеты составляет, по разным оценкам, от 45 до 95 %.

Немаловажную роль в лечении эозинофильного эзофагита занимают топические стероиды, применяемые перорально – флутиказона пропионат и вязкий будесонид. Препараты на специальном носителе принимают натощак за 30–40 минут до еды. Роль носителя – образование вязкой основы с возможностью «прилипания» к стенке пищевода. Длительность стероидной терапии эозинофильного эзофагита, по мнению разных экспер-



Некоторыми экспертами предложены опросники для детей школьного возраста и подростков с акцентом на следующие вопросы:

- Долго ли ты пережевываешь пищу?
- Ты последний встаешь из-за стола?
- Пьешь ли ты много воды во время еды, чтобы облегчить глотание?
- Избегаешь ли ты определенных продуктов, таких как хлеб, рис или мясо?
- Ты режешь еду на очень мелкие кусочки?

Рис. 2



тов, составляет от 8–12 недель до одного-двух лет без снижения дозы.

Есть ли какие-либо заболевания, ассоциированные с эозинофильным эзофагитом?

И. Н. Захарова. Прежде всего это различные атопические проявления, которые имеются у 75 % пациентов с эозинофильным эзофагитом: аллергический ринит, бронхиальная астма, пищевая аллергия, атопический дерматит и т. п. Есть и неатопические заболевания, связанные с эозинофильным эзофагитом: воспалительные заболевания кишечника, заболевания соединительной ткани, аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, глютеновая болезнь и другие моногенные заболевания. Надо подчеркнуть, что пациенты с возможными ассоциированными заболеваниями должны регулярно проходить обследование на эозинофильный эзофагит.

Ведется ли какой-то учет и анализ пациентов с эозинофильным эзофагитом?

И. В. Бережная. В настоящее время на базе Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой создан внутренний регистр пациентов с эозинофильным поражением

желудочно-кишечного тракта, в который вошли более 300 пациентов в возрасте от одного месяца до 17 лет с эозинофильным поражением разных отделов желудочно-кишечного тракта. Регистр ведется с 2021 года, что позволило получить клинические, эндоскопические и морфологические критерии постановки диагноза, основываясь на российских и зарубежных рекомендациях.

Если врач подозревает наличие эозинофильного эзофагита у своего пациента, есть ли у него возможность обсудить со специалистом подходы к диагностике и лечению этого пациента?

И. Н. Захарова. На базе ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» формируется центр компетенций по диагностике и терапии эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Телефоны для связи: 8-916-122-94-55 – заведующая отделением, к. м. н. Воробьева Александра Сергеевна, 8-916-328-00-70 – заведующая отделением, к. м. н. Скоробогатова Екатерина Владимировна, 8-915-297-75-74 – доцент кафедры педиатрии им. Г. Н. Сперанского РМАНПО, к. м. н. Бережная Ирина Владимировна.

О современных подходах к диагностике и лечению бронхиальной астмы, влиянии на таких пациентов пандемии COVID-19, ситуации с обеспечением пациентов современными препаратами в Саратовской области рассказывает Наталья Григорьевна Астафьева, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ

ЗНАНИЕ, ОПЫТ, МИЛОСЕРДИЕ – основа профессионального успеха врача-аллерголога

Наталья Григорьевна Астафьева, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ

В медицинской практике существует немало ситуаций, вызывающих беспокойство и страх у пациентов, которым впервые озвучили какой-то диагноз.

Одним из таких диагнозов является бронхиальная астма. Больные испытывают по этому поводу массу негативных эмоций: «Ах, астма – это хроническое, а значит, неизлечимое заболевание!»; «Мне придется всю жизнь дышать ингаляторами!»; «Лечение астмы не обходится без гормонов, которые дают страшные осложнения!» Справиться с такими ошибочными, но распространенными установками поможет обращение к современной медицине и статистике.

Астма давно присутствует в жизни человечества. Первые упоминания об астме (в значениях «тяжелое дыхание», «задышаться») встречаются в древнегреческой литературе у Гомера, Геродота, а потом под влиянием Гиппократов термин закрепился в греческой медицине. Но если в давние времена это были редкие пациенты, то сейчас бронхиальная астма является

глобальной проблемой здравоохранения.

Во всем мире бронхиальной астмой болеют около 358 млн человек (из них в Европе – 49 млн). Распространенность бронхиальной астмы в отдельных странах варьирует от 1 до 18 % в популяции. К 2025 году общее количество людей, страдающих бронхиальной астмой, может увеличиться примерно еще на 100 млн [1, 2].

Распространенность астмы, по статистике, значимо увеличивается среди населения в разных странах мира. Россия повторяет общемировые тренды по распространенности болезни [3]. Начиная с 60-х годов прошлого века каждые 10 лет количество больных аллергическими заболеваниями удваивается. Сегодня в целом в странах с так называемым западным стилем жизни аллергией страдает до 30 % населения, в России цифры колеблются в зависимости от региона проживания [4].

В РФ, по данным корректно проведенных эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 %, а среди детей и подростков – около 10 % [5, 6].

По статистике министерства здравоохранения Саратовской области распространенность астмы по обращаемости среди населения региона к 2020 году составила 1,1 %, а по данным



Наталья Григорьевна Астафьева

Во всем мире бронхиальной астмой болеют около 358 млн человек (из них в Европе – 49 млн). Распространенность бронхиальной астмы в отдельных странах варьирует от 1 до 18 % в популяции. К 2025 году общее количество людей, страдающих бронхиальной астмой, может увеличиться примерно еще на 100 млн.

Россия повторяет общемировые тренды по распространенности болезни. Сегодня в целом в странах с так называемым западным стилем жизни аллергией страдает до 30 % населения, в России цифры колеблются в зависимости от региона проживания. По данным корректно проведенных эпидемиологических исследований, распространенность бронхиальной астмы среди взрослых составляет 6,9 %, а среди детей и подростков – около 10 %.

эпидемиологических исследований в регионе – 5 %.

Причины увеличения глобальной распространенности астмы недостаточно четко определены. Генетическая предрасположенность, воздействие аллергенов окружающей среды, загрязнение воздуха, диетические факторы, патологические иммунологические реакции и др. – все это способствует развитию астмы. Но мы не знаем, какие риски несут с собой новые вызовы стремительно меняющейся жизни общества, в том числе вирусных инфекций.

Например, COVID-19 – коронавирусная инфекция, вспыхнувшая в декабре 2019 года в китайском городе Ухань, – спровоцировала тяжелую эпидемическую ситуацию, став всемирной проблемой. Однако данные

о взаимоотношениях бронхиальной астмы и COVID-19 весьма противоречивы.

Оказалось, что астма может служить защитным фактором при коронавирусе. Такие выводы были сделаны в систематическом обзоре и метаанализе на основе пяти ведущих баз данных, включая базу данных ВОЗ о COVID-19, по исследованию групп с астмой и без астмы в период с 1 декабря 2019 по 11 июля 2021 года.

При анализе объединенной выборки 1 471 643 пациентов, прошедших тестирование на COVID-19, установлено, что распространенность БА среди инфицированных COVID-19 составила 8,08 %, при этом риск заражения участников с БА был на 17 % ниже, чем у участников без БА. По данным метаанализа, между группами с БА и без БА не было обнаружено статистически значимых различий в госпитализации, поступлении в ОИТ, использовании аппарата ИВЛ [7].

Несмотря на «защитающую» роль БА, не следует забывать, что коронавирусная инфекция – это чрезвычайная ситуация, формирующая психоэмоциональные расстройства с элементами нарушения социального функционирования. Люди, переболевшие новой коронавирусной инфекцией, сталкиваются с негативным влиянием перенесенной болезни на эмоциональную сферу, которое проявляется в доминировании остро негативных и тревожно-депрессивных эмоций. В дальнейшем возможно возникновение эмоциональных барьеров в общении с другими людьми. Мы проводили мониторинг психофункциональных особенностей пациентов с БА в период пандемии. Больные БА находятся в группе риска по таким проблемам, как одиночество, тревожные мысли, страх бесполезности и чувство вины, депрессивные состояния, симптомы посттравматического стрессового расстройства.

Разным группам пациентов (с легким и тяжелым течением БА у женщин и мужчин) требуется корректная оценка роли психосоциальных факторов (ПСФ) в качестве причин плохого контроля астмы. Анализ психологических особенностей эмоциональной сферы у лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме – амбулаторно (группа 1) и в тяжелой форме – в условиях стационара (группа 2), показал, что в обеих группах наблюдается средний показатель по всем исследуемым шкалам (спокойствие–тревожность, энергичность–усталость, приподнятость–подавленность, уверенность в себе – беспомощность), достоверных различий между группами выявлено не было. Но сравнение индексов позитивных эмоций, остро негативных эмоций, тревожно-депрессивных эмоций показало, что степень эмоциональных переживаний в первой группе преимущественно слабая. Во второй группе наблюдается умеренная степень переживания тревожно-депрессивных эмоций. Индекс тревожно-депрессивных эмоций выше во второй группе, чем в первой.

Достоверные различия наблюдаются и по уровню эмоциональной эффективности: при легкой форме астмы эмоции обычно не мешают общаться с партнерами, а при тяжелой форме есть выраженные сложности во взаимодействии.

Поведение иммунной системы зависит от индивидуальных особенностей организма, поэтому у больных с тяжелой астмой при инфицировании коронавирусом возникает высокий риск снижения эффективности управления БА из-за психосоциальных факторов. Следовательно,

вопрос рисков и прогноза для пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19 требует дальнейшего исследования. Для помощи врачу на сайте РААКИ размещены временные рекомендации по ведению пациентов, страдающих астмой, в условиях пандемии COVID-19.

Если взглянуть на проблему улучшения диагностики, лечения и мониторинга БА для уменьшения глобального бремени этого хронического респираторного заболевания, то станет понятной безграничность данной области. Современные международные и российские рекомендации по мониторингованию и лечению бронхиальной астмы у детей и взрослых позволяют на основании официальных статистических источников МЗ РФ, отраслевых и региональных наблюдений ознакомиться с основными тенденциями в увеличении распространенности бронхиальной астмы на всей обширной территории России и отследить изменение стратегий терапии заболевания.

Эволюция фармакотерапии астмы – это длительный путь успехов и разочарований, связанный с назначением бронхорасширяющих препаратов, разработкой лекарств-блокаторов, революционных болезнь-модифицирующих методов и новых технологий прецизионной медицины. Прогресс, обеспечивающий эффективность и безопасность лечения, обусловлен изменением представлений о сути болезни. Наиболее значимые точки отсчета связаны с появлением в 1956 году первого дозированного аэрозольного ингалятора «Медихалер» (первоначально с неселективным адrenomетиком изопrenalином), выходом на фармацевтический рынок противовоспалительного препарата «Интал» (кромогликат натрия), предложенного в 1965 году фармакологом Роджером Алтунианом; созданием в 1969 году селективного β₂-агониста (сальбутамол). В последующие годы появляются первый ингаляционный кортикостероид (беклометазон дипропионат), длительно действующий β₂-агонист – сальметерол, антилейкотриеновые производные и комбинированные препараты ингаляционных ГКС и ДДБА, внедряется аллерген-специфическая иммунотерапия.

Дальнейшее направление диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы, основанное на новейших достижениях в области медицины, фармакологии и молекулярной биологии, определяется важнейшими международными, национальными документами, клиническими рекомендациями.

Над всесторонним планом лечения БА, направленным на снижение инвалидизации и частоты преждевременной смерти от БА и позволяющим пациентам, страдающим БА, вести плодотворную и активную жизнь, трудились специалисты, вошедшие в состав Рабочей группы по инициативе Национального института сердца, легких и крови (NIHLB – НИСЛК, США) и Всемирной организации здравоохранения (WHO – ВОЗ). Принципы подготовленного доклада «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA) и позиции комитета GINA поддерживают и развивают Европейское респираторное общество, Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии, эксперты Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов, Российского респираторного общества, Общероссийской общественной организации «Педиатрическое респираторное общество», Федерации педиатров стран СНГ, Союза педиатров России, другие авторитетные организации и специалисты в разных странах мира.

Значимую клиническую пользу для диагностики конкретного фенотипа БА, предсказания естественного течения болезни, определения эффективности различных вариантов лечения приносит омиксные технологии. Геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, метагеномика – новые направления обеспечивают понимание биологического процесса на клеточном и молекулярном уровнях. К традиционному «омикам» сейчас добавились микробиомика, эпигеномика, экспосомика, которые вносят новое звучание в оценку взаимодействия между внутренней и внешней средой. По мере накопления знаний во всех упомянутых областях, подкрепленных беспрецедентным объемом информации (Big Date), многочисленные наложенные друг на друга и интегрированные слои медицинских данных формируют представление о географической информационной системе человека как новом подходе к определению различных групп пациентов (фенотипов БА). Выявление основных патофизиологических механизмов (эндотипов) приведет к более точному выбору терапии.

Однако, несмотря на эффективные лекарства, клинические руководства и адаптированные стратегии, многие вопросы лечения гетерогенной астмы остаются нерешенными. Ключевой региональной проблемой остается низкая экономическая доступность аллергенов для АСИТ. Так, в настоящее время у пациентов Саратовской области нет возможности получить АСИТ из средств бюджета/ОМС (бесплатно). Есть и определенные сложности с льготным обеспечением препаратов из списка ДЛО – нарушение логистики и сроков ожидания, неотлаженное взаимодействие ЛПУ с фондом «Круг добра»; кроме того, при ведении пациентов на ГИБП могут быть ограничения из-за бюджетного финансирования, но в целом такие проблемы вполне решаемы при взаимодействии с Минздравом Саратов-

Однако, несмотря на эффективные лекарства, клинические руководства и адаптированные стратегии, многие вопросы лечения гетерогенной астмы остаются нерешенными.

Ключевой региональной проблемой остается низкая экономическая доступность аллергенов для АСИТ. Так, в настоящее время у пациентов Саратовской области нет возможности получить АСИТ из средств бюджета/ОМС (бесплатно). Есть и определенные сложности с льготным обеспечением препаратов из списка ДЛО – нарушение логистики и сроков ожидания, неотлаженное взаимодействие ЛПУ с фондом «Круг добра»; кроме того, при ведении пациентов на ГИБП могут быть ограничения из-за бюджетного финансирования, но в целом такие проблемы вполне решаемы при взаимодействии с Минздравом Саратов-

Клиницисты нередко недооценивают все проявления болезни, ее влияние на качество жизни самого пациента и его родственников. В связи с этим важно получать прямые отчеты от пациента. Информация, сообщаемая самими пациентами, является необходимым условием для ориентированной на пациента медицинской помощи (пациентоориентированный подход), которая все чаще признается императивом в современном здравоохранении.

ской области. В регионе четко отработана маршрутизация пациентов (при направлении из ЛПУ и самообращении) для оказания специализированной аллергологической и иммунологической помощи. При необходимости пациенты направляются в центры по федеральным округам и в федеральные центры (ГНЦ «Институт иммунологии», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России), регулярно осуществляется экспертиза по назначению таргетной терапии. Назначение ГИБП проводится на основании решений консилиума на базе кафедры клинической иммунологии и аллергологии Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского с участием главных внештатных специалистов. На консилиум пациента направляет лечащий врач/администрация ЛПУ по месту проживания. После решения консилиума больной возвращается в ЛПУ за рецептом на препарат. Все препараты для таргетной терапии имеются в заявке на ДЛО, осуществляются постоян-

ные контакты главного специалиста с отделом лекарственного обеспечения регионального МЗ. Часть больных, проконсультированных ранее в других федеральных учреждениях, приходят на прием с соответствующими рекомендациями. Больные вносятся в региональный регистр пациентов, нуждающихся в плановой терапии с использованием ГИБП.

Подбор «правильного» препарата для «правильного» пациента – комбинация и интеграция биомолекул, «малых молекул» и препаратов-блокбастеров – дает хорошие результаты в лечении АЗ и астмы.

Однако клиницисты нередко недооценивают все проявления болезни, ее влияние на качество жизни самого пациента и его родственников. В связи с этим важно получать прямые отчеты от пациента. Информация, сообщаемая самими пациентами (PRO-patient-reported outcomes), является необходимым условием для ориентированной на пациента медицинской

помощи (пациентоориентированный подход), которая все чаще признается императивом в современном здравоохранении.

Следуя логике Гиппократов – «Лечение болезни требует не только искусства врача и лекарства, но также много забот и ласки по отношению к больному» – и пользуясь технологиями современной медицины, можно скорее добиться профессиональных побед. Успех зависит от индивидуального подхода, течения болезни и выбранного режима ведения пациента творчески мыслящим врачом.

Литература

1. GINA strategy for asthma management and prevention. 2019. Available at: ginasthma.org.

2. Masoli M. et al. Global burden of asthma. 2004. Available at: ginasthma.org.

3. Быстрицкая Е. В., Биличенко Т. Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой // Пульмонология. 2022; 32(5):651–660.

4. Ильина Н. И., Гушин И. С., Латышева Т. В., Лусс Т. В. Иммунопатология и аллергология: алгоритмы диагностики и лечения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.

5. Chuchalin A. G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // International Journal of COPD. 2014; 9:963–974.

6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Под ред. Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, Е. Г. Кондюрина и др. 6-е изд., перераб. и доп. – М.: МедКом-Про, 2022.

7. Sunjaya A. P., Allida S. M., Di Tanna G. L., et al. Asthma and coronavirus disease 2019 risk: a systematic review and meta-analysis // Eur Respir J 2021.

С любезного разрешения Евгения Кронидовича Бельтюкова, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога МЗ Свердловской области и МЗ РФ в Уральском федеральном округе, заслуженного врача РФ, мы публикуем выдержки из статьи «Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области», опубликованной в Российском Аллергологическом Журнале.

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ: краткий обзор разработки и реализации программы помощи пациентам

Полный текст статьи можно найти по выходным данным: Бельтюков Е. К., Шелякин В. А., Наумова В. В., Виноградов А. В., Смоленская О. Г. // Российский Аллергологический Журнал. 2021. Т. 18. № 1. С. 0–00. DOI: doi.org/10.36691/RJA1414

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА), по определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA), – это астма, требующая для контроля симптомов и обострений объема терапии четвертой-пятой ступени, или контроль над которой утрачивается при попытке снизить объем лечения, или которая остается неконтролируемой несмотря на приверженность терапии и лечение сопутствующих заболеваний. Она является серьезной проблемой для здравоохранения, что связано со значительными затратами на ведение этих пациентов. Большинство пациентов с ТБА имеют Т2-эндотип заболевания, при котором возможно применение высокоэффективных генно-инженерных биофармацевтических препаратов (ГИБП). Однако Т2-эндотип характеризуется аллергическим и неаллергическим фенотипами, что требует фенотипирования и дифференцированного подхода к выбору ГИБП для

иммунобиологической терапии (ИБТ). Для аллергического фенотипа характерны ранний дебют астмы; симптомы, связанные с экспозицией аллергенов; подтвержденная сенсibilизация (лабораторное определение аллерген-специфических IgE и/или положительные кожные тесты) к одному или нескольким аллергенам; сопутствующие аллергические заболевания. При аллергической астме ключевым звеном патогенеза, запускающим аллергический ответ, является иммуноглобулин E (IgE) и его взаимодействие с аллергеном на тучной клетке, а эозинофилия – это следствие, связанное с поздней фазой аллергического ответа.

Применение ГИБП при ТБА в настоящее время связано с проблемой обеспечения доступности таргетной терапии, что может быть решено в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования в условиях дневного/круглосуточного стационара по клини-



Евгений Кронидович Бельтюков

ко-статистическим группам ds36.0.../st36.0... – «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов», аналогично другим дорогостоящим технологиям лекар-

ственной терапии, например обеспечению препаратами внутривенного иммуноглобулина пациентов с первичными иммунодефицитами.

В связи с этим важной является рациональная организация ИБТ для больных ТБА в каждом регионе, имеющем свои территориальные, экономические, культурные и другие особенности.

В 2014 году в Российской Федерации был зарегистрирован первый генно-инженерный биофармацевтический препарат для лечения ТБА – омализумаб.

В 2015 году в Свердловской области с целью обеспечения оказания бесплатной медицинской помощи в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования пациентам с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов, был издан Приказ Министерства здравоохранения и Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов», в



📍 Екатеринбург / WIKIMEDIA.ORG

рамках которого появилась возможность обеспечивать ГИБП пациентов с тяжелой аллергической бронхиальной астмой.

Через пять лет в РФ стали регистрироваться другие ГИБП (меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб, бенрализумаб), что расширяло возможности лечения тяжелой неаллергической астмы.

В 2018 году с целью повышения эффективности медицинской помощи пациентам с ТБА была разработана программа по внедрению иммунобиологической терапии этого заболевания, включающая:

1) исследование распространенности ТБА на территории Свердловской области;

2) обучение практических врачей дифференциальной диагностике ТБА в управленческих округах Свердловской области;

3) организация таргетной терапии ТБА с учетом максимальной доступности для пациентов;

4) создание и ведение в Свердловской области регистра больных ТБА для планирования и мониторинга эффективности ИБТ;

5) отбор пациентов на таргетную терапию на основе эндотипирования заболевания и ведение больных ТБА в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями.

В 2018 году врачом аллергологом-иммунологом было проведено ретроспективное исследование распространенности ТБА по данным историй болезни амбулаторных пациентов старше 18 лет в одном из районов Екатеринбурга, где зарегистрировано 332 пациента с бронхиальной астмой. Проведен анализ 216 амбулаторных историй болезни пациентов, находившихся под регулярным динамическим наблюдением, по половому и возрастному составу пациентов, степени тяжести (объему терапии), уровню контроля и атопическому фенотипу (по данным анамнеза и установленным диагнозом на амбулаторном этапе). В комплексной оценке фенотипа ТБА использовали скрининг-тест Phadiator («Фадиа топ»), в ходе которого измеряются аллерген-специфические IgE к наиболее распространенным ингаляционным (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые) аллергенам, а также определяли уровень эозинофилов в крови (кл/мкл). Эозинофильный фенотип бронхиальной астмы опреде-

ляли при количестве эозинофилов более 300 кл/мкл в общем анализе крови за последние 12 месяцев. Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. При анализе амбулаторных карт пациентов с бронхиальной астмой выявлено преобладание женщин над мужчинами в три раза, превалирование тяжелого течения бронхиальной астмы в 58,3 % и атопического фенотипа в 57,9 % случаев. В структуре зарегистрированных по обращаемости больных астмой тяжелая неконтролируемая форма составила 10,2 %. Каждый второй пациент с тяжелой неконтролируемой астмой имел атопический фенотип, что составило 5 % от числа всех проанализированных случаев бронхиальной астмы; каждый четвертый пациент из данной группы имел эозинофильный фенотип (2,3 %).

Обучение практических врачей дифференциальной диагностике ТБА (научно-образовательные мероприятия) с последующим отбором пациентов на ИБТ проводилось с 2019 года в управленческих округах Свердловской области – Северном, Восточном, Горнозаводском, Западном и Южном, а также в муниципальном образовании «город Екатеринбург». В рамках программы внедрения ИБТ для практических врачей амбулаторного звена было прочтано 11 лекций и проконсультировано 157 пациентов, направленных врачами-терапевтами, аллергологами-иммунологами и пульмонологами для решения вопроса о назначении ИБТ.

В 2019 году в соответствии с разработанной программой внедрения иммунобиологической терапии ТБА было издано Письмо «О порядке направления пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на лечение генно-инженерными биологическими препаратами», согласно которому больных ТБА для решения вопроса о назначении таргетной терапии необходимо направлять на консультацию к главному внештатному специалисту аллергологу-иммунологу Министерства здравоохранения Свердловской области.

На консультацию направляются пациенты, соответствующие критериям неконтролируемой тяжелой астмы (четвертая-пятая ступени терапии), имеющие результаты следу-

ющих исследований сроком давности не более трех месяцев:

1) клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;

2) анализ крови на общий IgE;

3) спирография с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола);

4) флюорография органов грудной клетки;

5) анализ кала на яйца гельминтов.

Кроме этого, пациенты должны иметь при себе паспорт, страховой полис, СНИЛС, все используемые ингаляторы, краткую выписку с клиническим диагнозом, в том числе со всеми сопутствующими заболеваниями, указанием объема проводимой терапии и контактного телефона лечащего врача. В результате консультирования пациентов и обсуждения с лечащими врачами в рамках консилиума определяются степень тяжести, уровень контроля и фенотип бронхиальной астмы. На основании клинических рекомендаций выбирают ГИБП, и пациенты информируются о возможности проведения ИБТ. При получении согласия пациента на таргетную терапию главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области вносит пациента в регистр больных ТБА, который направляется в Министерство здравоохранения и Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Свердловской области для оплаты медицинской помощи, а также информирует главного врача медицинской организации по месту жительства пациента о внесении его в регистр и необходимости инициации ИБТ по соответствующей клинико-статистической группе. Главный врач медицинской организации выполняет закупку ГИБП, и пациента приглашают на таргетную терапию.

Соответствующими приказами был определен перечень муниципальных образований, закрепленных за медицинскими организациями для оказания специализированной медицинской помощи пациентам по профилю «аллергология и иммунология», в том числе для лечения ГИБП в условиях дневного/круглосуточного стационара; утверждена форма областного регистра больных ТБА, нуждающихся в применении ГИБП, для планирования и мониторинга эффективности ИБТ. Данный регистр больных ТБА включает краткий анамнез заболевания, данные аллергологического и инстру-

В организацию иммунобиологической терапии больным ТБА в Свердловской области заложен принцип децентрализации, приближающий высокоспециализированные виды медицинской помощи к пациентам и позволяющий своевременно и в полном объеме оказывать плановую медицинскую помощь по профилю «аллергология и иммунология»

ментального исследований, клинический диагноз с указанием фенотипа, степени тяжести, уровня контроля бронхиальной астмы, сопутствующих заболеваний, план ведения пациента (ИБТ в дневном/круглосуточном стационаре или режим ожидания ИБТ) и оценку эффективности лечения (уровень контроля астмы, функция дыхания, частота обострений, потребность в бронходилататорах и глюкокортикоидах). Для более точной оценки эффективности биологической терапии представляется целесообразным расширить данный регистр больных ТБА, включив туда данные о качестве жизни и безопасности ИБТ.

С целью повышения качества и доступности медицинской помощи пациентам Свердловской области с ТБА, нуждающимся в применении иммунобиологических препаратов, в январе 2020 года была произведена разгруппировка клинико-статистических групп дневного стационара для ГИБП, применяемых в рамках таргетной терапии ТБА, в соответствии с международным непатентованным наименованием и дозами препаратов, что явилось ключевым фактором в обеспечении доступности дорогостоящих препаратов для пациентов с ТБА, в том числе в отдаленных районах Свердловской области, и снизило финансовую нагрузку на медицинские организации.

Таким образом, внедрение иммунобиологической терапии ТБА в Свердловской области проводится в рамках разработанной программы и базируется на документах Министерства здравоохранения и Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области, регламентирующих порядок направления пациентов на таргетную терапию, гибкий выбор места ее проведения и способов оплаты; порядок формирования и ведения регистров пациентов с ТБА.

В организацию иммунобиологической терапии больным ТБА в Свердловской области заложен принцип децентрализации, приближающий высокоспециализированные виды медицинской помощи к пациентам и позволяющий своевременно и в полном объеме оказывать плановую медицинскую помощь по профилю «аллергология и иммунология».

ВТОРАЯ ПРЕМИЯ ИМЕНИ АНДРЕЯ ДМИТРИЕВИЧА АДО



За вклад в практическую и фундаментальную аллергологию и иммунологию, научные достижения, имеющие важное научно-практическое значение, оригинальные научно-технические решения и разработки, внедренные в практику, а также популяризацию здорового образа жизни.

ПРИЕМ ЗАЯВОК

С 1 сентября 2022 года по 15 февраля 2024 года.

НОМИНАЦИИ

- Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники.
- Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности.

Для участия в премии необходимо:

- 1 Зайти на сайт allergopremia.ru.
- 2 Выбрать номинацию.
- 3 Заполнить форму-заявку.
- 4 Направить работу для рассмотрения членами жюри.



Конкурс письменных работ среди студентов вузов, практикующих врачей и научных работников до 35 лет в рамках Второй премии им. А. Д. Адо

НОМИНАЦИИ

- Клинический случай в области аллергологии и иммунологии.
- Оригинальное исследование в области аллергологии и иммунологии.
- Обзорная статья в области аллергологии и иммунологии.
- Научно-популярный материал для пациентов и широкой общественности.



Порядок и сроки проведения премии, экспертизы заявленных работ и определения победителей, состав жюри, номинации и требования к предоставляемым материалам вы можете узнать на сайте allergopremia.ru.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ



ТЕРАПИЯ



ФАРМ
МЕД
ПРОМ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



МЕД



ФАРМАТЕКА

ИММУНОЛОГИЯ

Учредители премии:

ООО «Фармарус Принт Медиа»,
Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ),
ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России

На правах рекламы

Контакты организаторов:
ООО «Фармарус Принт Медиа»
+7 (991) 786-52-73
award@pharmaruspm.ru
allergopremia.ru

СПЕЦПРОЕКТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



«Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на сайте www.allergovestnik.ru



Рецидивирующие респираторные инфекции у детей – более чем актуальная проблема. С каждым годом количество таких пациентов растет. Ребенок, регулярно болеющий хроническими простудными заболеваниями более двух раз в месяц, вызывает беспокойство как родителей, так и медицинских специалистов.

Частая заболеваемость может быть вызвана целым рядом причин, в том числе адаптацией ребенка к детскому саду или школе, аллергическими заболеваниями, заболеваниями ЛОР-органов, иммунодефицитными состояниями.

На сегодняшний день у врачей-педиатров отсутствует алгоритм дифференциальной диагностики состояний, которые могут проявляться повторными респираторными инфекциями, что приводит к неэффективным схемам профилактики и лечения. Нередки случаи, когда противовоспалительная терапия при повторных респираторных заболеваниях не проводится или используются неэффективные схемы, что приводит к длительным повторным инфекциям. Случается и так, что медицинские работники не видят в этом проблемы и не занимаются диагностическим поиском, предпочитая лечить симптомы. А ведь часто болеющим детям можно и нужно оказывать эффективную помощь.

Ведущие эксперты в области детской аллергологии-иммунологии, педиатрии, отоларингологии, пульмонологии и других специальностей помогут разобраться практикующим врачам в особенностях диагностики и лечения часто болеющих детей в рамках эксклюзивных публикаций и бесплатных вебинаров проекта «Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на федеральном медицинском портале для врачей «Вестник аллерголога-иммунолога» (www.allergovestnik.ru).

ОПУБЛИКОВАННЫЕ СТАТЬИ



Часто болеющий ребенок: актуальная медицинская проблема или миф советской педиатрии

Автор: Масальский Сергей Сергеевич



«Мы любим «лечить анализы» – и врачи, и родители»: как в Казахстане совершенствуют практику ведения часто болеющих детей

Автор: Боева Наталья Сергеевна



Вакцинопрофилактика часто болеющих детей

Автор: Харит Сусанна Михайловна



От первых симптомов до установления диагноза может пройти до 37 лет

Автор: Хакимова Резеда Фидаиловна



Современные принципы антимикробной терапии в педиатрической практике

Автор: Викулов Георгий Христович



Иммунная система ребенка: в материнской утробе, бактериальной среде, социуме

Автор: Смолкин Юрий Соломонович



Галотерапия в профилактике острых респираторных заболеваний у детей

Автор: Лян Наталья Анатольевна

ЗАПИСИ ВЕБИНАРОВ



Патогенетическая терапия и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций в условиях пандемии

Лектор: Калюжин Олег Витальевич



Ключевые позиции специфической профилактики инфекций у детей, вопросы вакцинации

Лектор: Харит Сусанна Михайловна



Специфическая и неспецифическая профилактика инфекций

Лектор: Хакимова Резеда Фидаиловна

Лектор: Калюжин Олег Витальевич



Рациональная антимикробная терапия при патологиях верхних и нижних дыхательных путей

Лектор: Викулов Георгий Христович



ОРВИ как маска бронхиальной астмы у детей

Лектор: Овсянников Дмитрий Юрьевич

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ



Организаторы проекта:

Издательство «Фармарус Принт Медиа» и Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР).

Зарубежный опыт. Дайджест статей о влиянии климата на заболеваемость аллергией, а также о роли сезонных изменений микробиота дыхательных путей в обострении астмы

Врожденные лимфоидные клетки 2-го типа в патогенезе бронхиальной астмы [1]

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) – самообновляющиеся клетки, представленные в ткани легкого. Основываясь на регуляции транскрипции и профилях цитокинов, ILC можно разделить на подтипы с определенными функциональными фенотипами (ILC1, ILC2, ILC3). Однако недавно было обнаружено, что ILC могут приспосабливаться к окружающей среде, меняя свои профили. Так, зрелые ILC2 человека изменяют свои цитокиновые профили в контексте воспаления – например, резидентные ILC2 в тканях могут превращаться в ILC3-подобные клетки у пациентов с аллергическим ринитом.

При воспалительных процессах ILC2 мигрируют из кишечного тракта в легкие через кровотоки, что может способствовать формированию системных реакций. При стимуляции цитокинами, аллергенами, вирусными инфекциями или нейронными сигналами количество ILC2 в легких значительно увеличивается и ILC2 накапли-

ваются в подслизистой оболочке, рядом с эпителиальными клетками и Т-клетками, возможно, для получения сигналов цитокинов от эпителиальных клеток и Т-лимфоцитов. Активированные ILC2 продуцируют огромное количество цитокинов типа 2 – таких как IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и амфирегулин – и вызывают аллергическое воспаление.

При бронхиальной астме 2-го типа клетки Th2 вместе с ILC2 продуцируют цитокины 2-го типа, которые играют решающую роль в возникновении воспаления дыхательных путей. Bartemes et al. показали, что встречаемость в крови ILC2, которые продуцируют IL-5 и IL-13 при стимуляции IL-33 или IL-25, повышена у пациентов с аллергической астмой по сравнению с пациентами с аллергическим ринитом и группой контроля. Аналогично, Yu et al. показали, что уровни ILC2 в периферической крови повышены у больных астмой по сравнению со здоровыми людьми и положительно

коррелируют с процентным содержанием эозинофилов в периферической крови.

Обилие ILC2 в периферической крови и мокроте также отражает тяжесть астмы. Smith et al. показали, что общее количество ILC2 и количество ILC2, продуцирующих цитокины 2-го типа, значительно повышены в крови и мокроте у пациентов с тяжелой астмой по сравнению с легкой формой заболевания, а также что ILC2 являются преобладающим источником цитокинов 2-го типа у пациентов с тяжелой астмой.

Кроме того, было показано, что у женщин с тяжелой астмой наблюдается более выраженное увеличение популяции циркулирующих ILC2 по сравнению с мужчинами, страдающими астмой, – возможно, из-за опосредованного тестостероном подавления ILC2. Примечательно, что ILC2, выделенные от женщин с бронхиальной астмой, продуцировали более высокие уровни IL-5 и IL-13, чем ILC2, выделенные от мужчин с тем же заболеванием. Повышенное количе-

ство ILC2 у женщин может способствовать тому факту, что во взрослой популяции астма у женщин встречается чаще и протекает тяжелее.

Также было обнаружено, что воздушное-капельное воздействие аллергенов увеличивает количество ILC2 в дыхательных путях и вызывает их активацию. На мышиных моделях была изучена роль ILC2 в патогенезе приобретенной астмы, индуцированной клещами домашней пыли (HDM) или овалальбумином (OVA). Результаты исследований свидетельствуют об активном привлечении ILC2 из кровотока в дыхательные пути во время антиген-специфического аллергического воспаления. Это представление согласуется с выводом о том, что частота обнаружения ILC2 возрастает в течение сезона аллергии, что значительно коррелирует с симптомами бронхиальной астмы.

Эффекты биологических препаратов, нацеленных на интерлейкины, стимулирующие ILC2, такие как IL-33/ST2 или TSLP, последовательно оценивались у пациентов с аллергическими заболеваниями, включая тяжелую астму, и их эффективность была подтверждена. Однако о влиянии иммунобиологических препаратов на активацию ILC2 in vivo в этих клинических испытаниях не сообщалось.

Выдающаяся роль иммунитета типа 2 в кожных заболеваниях: аллергический контактный дерматит и буллезный пемфигоид [2]

Центральная роль сигнального пути Т-хелперов (Th) типа 2 в иммунном ответе при atopическом дерматите (АД) хорошо описана. Тем не менее важность воспаления 2-го типа при других кожных заболеваниях вызывает растущий интерес.

Воспаление при аллергическом контактном дерматите (АКД) обычно считалось Th1-зависимой реакцией гиперчувствительности замедленного типа (IV), вызванной аллергеном у сенсибилизированных лиц. Однако недавно было признано, что более слабые аллергены могут вызывать АКД с преобладанием 2-го типа воспаления у пациентов с atopией в анамнезе. АКД у пациентов с atopическим дерматитом подостревают в связи с тяжелым дерматитом и/или дерматитом, который не отвечает на местную терапию или имеет атипичное распространение.

Передача сигналов в воспалении 2-го типа, по-видимому, также важна у паци-

ентов с АКД без atopии. Недавняя молекулярная работа по аллергической сенсибилизации in vitro продемонстрировала, что аллергены имеют особые молекулярные сигнатуры. В частности, отдельные контактные аллергены могут вызывать либо поляризованный Th1-ответ, либо Th2-ответ с вовлечением Th17- и Th22-путей. Например, никель способствовал активации врожденного иммунитета и поляризации Th1/Th17, в то время как отдушки, каучук и 2,4,6-тринитрохлорбензол способствовали поляризации в направлении Th2/Th22-ответа. Кроме того, повторная провокация аллергенами может изменить баланс цитокинов, способствуя сдвигу в сторону ответа с преобладанием воспаления 2-го типа. При хронических поражениях были обнаружены высокие уровни мРНК IL-4 и IL-10, тогда как экспрессия цитокинов Th1 была снижена. Таким образом, терапевтическое ингибирование вос-

паления 2-го типа представляет интерес для отдельных пациентов с АКД (то есть лиц с atopией в анамнезе и лиц, сенсибилизированных к аллергенам, которые, как известно, стимулируют воспаление 2-го типа и развитие хронического АКД, резистентного к лечению), когда стратегии избегания аллергенов нецелесообразны или другие традиционные методы лечения не дали результата.

Для буллезного пемфигоида (БП) характерно появление уртикарных бляшек, напряженных волдырей и непереносимого зуда из-за патогенных аутоантител, направленных против двух структурных компонентов полудесмосом, BP180 (BPAG2) и/или BP230 (BPAG1), что приводит к активации комплемента, рекрутированию иммунных клеток и последующему нарушению целостности базальной мембраны. Было установлено, что аутоиммунитет IgE при буллезном пемфигоиде коррелирует

с наличием Th2-лимфоцитов и 2-м типом воспаления, специфичными цитокинами IL-4/IL-13). Также была показана сверхэкспрессия хемокина CCL18 (связанного с воспалительной реакцией 2-го типа) в кожных буллах и сыворотке пациентов с БП по сравнению с пациентами из контрольной группы.

В настоящее время существует множество таргетных препаратов, направленных против воспаления 2-го типа (например, ингибиторы IL-4/IL-13, IL-5, IL-31; моноклональные антитела против IgE), еще ряд препаратов находится в стадии разработки. Проводящиеся исследования демонстрируют их безопасность и эффективность при АКД, буллезном пемфигоиде, хронической спонтанной крапивнице, гипер-IgE-синдроме, склеродермоидных состояниях и других кожных заболеваниях.

Подавление Th2-опосредованного воспаления у детей с синдромом Нетертона [3]

Синдром Нетертона – это редкое, опасное для жизни аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, эффективное лечение которого еще не разработано. Дисфункция кожного барьера, вызванная мутациями гена SPINK5, является отличительной чертой заболевания. Заболевание характеризуется классической триадой симптомов врожденного ихтиоза, бамбуковых волос и atopического диатеза с высоким уровнем сывороточного IgE. Проникновение антигена через дефектную кожу и неспецифическое воспаление при заболевании обеспечивают иммунное микроокружение про-Т-хелперов 2-го типа (Th2). Основным патогенезом синдрома Нетертона является потеря ингибитора протеазы LEKTI, что вызывает серьезное нарушение кожного барьера и запускает экспрессию провоспалительных и проаллергических цитокинов путем активации передачи сигналов протеаз-активируемого рецептора-2 (PAR-2) в кератиноцитах. У пациентов с синдромом Нетертона наблюдались активация воспалительных путей, включая Th2 и Th17, а также повышенные уровни TNF-α, TSLP и IgE. Были протестированы несколько иммунобиологических препаратов, нацеленных на IL-4, IL-12/IL-23, IgE, TNFα и IL-17. Результаты показали, что оба иммунобиологических препарата, нацеленных

на пути Th2 и Th17, эффективны при данном синдроме, однако потенциальные механизмы неясны. Таким образом, цитокины Th2 считаются главными кандидатами на роль терапевтических мишеней при синдроме Нетертона.

Ученые отделения дерматологии Детской больницы Чунцинского медицинского университета (КНП) провели исследование клинического ответа пациентов с синдромом Нетертона на дупилумаб, антагонист IL-4Rα, с целью выявить изменения активности пути Th1/2/17 и экспрессию белка дефекта кожного барьера LEKTI после лечения.

Четыре ребенка с тяжелым синдромом Нетертона (в возрасте от двух до четырех с половиной лет), получавшие дупилумаб с января по июнь 2022 года, были обследованы на исходном уровне, а также через четыре, восемь, 12, 16 и 20 недель после начала введения дупилумаба. Все пациенты получали нагрузочную дозу дупилумаба подкожно (400 мг), затем по 200 мг каждые четыре недели в течение 20 недель. Во время лечения дупилумабом пациентам рекомендовалось продолжать использовать увлажняющих средств, топических кортикостероидов или 1 % пимекролимуса, которые специально не отслеживались. Ответ на лечение оценивали с использо-

ванием индекса площади и тяжести экземы (EASI), числовой рейтинговой шкалы (NRS), дерматологического индекса качества жизни (CDLQI) и вопросника влияния дерматита на семью (DFI). Измеряли количество эозинофилов в крови, уровни IgE в сыворотке и воспалительные цитокины. Иммуноцитирование клеток Th1/2/17 проводили с помощью проточной цитометрии, а экспрессию цитокинов в субпопуляциях Т-клеток анализировали с помощью секвенирования одноклеточной РНК. Кроме того, экспрессию LEKTI в поражениях кожи оценивали с помощью иммуногистохимического анализа.

У всех четырех пациентов наблюдалось клиническое улучшение со значительным снижением показателей EASI (на 75,0–83,9 %) и NRS (на 87,5–90,0 %) по сравнению с исходным уровнем до 20 недель лечения. У всех пациентов также наблюдалось улучшение показателей качества жизни по шкалам CDLQI и DFI. Уровни сывороточного IgE также снизились на 75,6–86,9 %. Цитокины Th2 IL-4, IL-5 и IL-13 в сыворотке были обнаружены на низком уровне, без существенных изменений в процессе лечения. Однако цитокины Th2, экспрессируемые Т-клетками, особенно IL-4, после лечения снижались на уровне отдельных клеток (P = 0,029). Исходный

процент Th2-клеток (среди общего количества CD3 + CD4 + Т-клеток) был значительно выше у пациентов, чем у здоровых (НС) (P < 0,0001); этот процент снизился с 8,25 ± 0,75 % до 4,02 ± 0,62 % после 20 недель лечения дупилумабом. Заметных изменений экспрессии белка LEKTI в кожных поражениях до и после лечения не наблюдалось. Два пациента сообщили о легких побочных эффектах со стороны глаз, но серьезных побочных эффектов не было.

Таким образом, дупилумаб может быть эффективным и безопасным вариантом лечения у детей с синдромом Нетертона, особенно в отношении уменьшения зуда и улучшения качества жизни. Эти эффекты частично достигались за счет подавления Th2-опосредованного воспаления.

[1] Iwata A., Toda Y., Furuya H., Nakajima H. Group 2 innate lymphoid cells in human asthma // Allergol Int. 2023; 72(2):194–200. DOI: 10.1016/j.alit.2022.12.001

[2] Belmesk L., Muntyanu A., Cantin E., et al. Prominent role of type 2 immunity in skin diseases: beyond atopical dermatitis // J Cutan Med Surg. 2022; 26(1):33–49. DOI: 10.1177/12034754211027858

[3] Yan S., Wu X., Jiang J., et al. Dupilumab improves clinical symptoms in children with Netherton syndrome by suppressing Th2-mediated inflammation // Front Immunol. 2022; 13:1054422. Published 2022 Dec 8. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1054422