

Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний

Баглай Е.О., Дубиков А.И.

ГБОУ ВПО
«Тихоокеанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Владивосток, Россия
690002 Владивосток,
проспект Острякова, 2

Pacific State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Vladivostok, Russia
2, Ostryakov Prospect,
Vladivostok 690002

Контакты: Екатерина
Олеговна Баглай;
bagl86@mail.ru

Contact:
Ekaterina Baglai;
bagl86@mail.ru

Поступила 14.03.14



Баглай Е.О. –
аспирант кафедры факультетской
терапии ГБОУ ВПО
«Тихоокеанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



Дубиков А.И. –
заведующий кафедрой
факультетской терапии ГБОУ ВПО
«Тихоокеанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
докт. мед. наук, профессор

Тучные клетки являются неотъемлемым звеном патогенетической цепочки иммунного воспаления в тканях организма при различных заболеваниях. Недостаточно изученными остаются механизмы реализации про-воспалительных эффектов тучных клеток. Их изучение может способствовать оптимизации терапии различных заболеваний, в том числе хронических артритов.

Ключевые слова: тучные клетки; воспаление; ревматоидный артрит; аутоиммунитет.

Для ссылки: Баглай ЕО, Дубиков АИ. Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):182–189.

MAST CELLS ARE KEY PARTICIPANTS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNOINFLAMMATORY DISEASES Baglay E.O., Dubikov A.I.

Mast cells are an integral component of the pathogenetic chain of immune inflammation in the body's tissues in different diseases. The mechanisms underlying the proinflammatory effects of mast cells remain inadequately investigated. Their study may contribute to the optimization of therapy for different diseases, including chronic arthritis.

Key words: mast cells; inflammation; rheumatoid arthritis; autoimmunity.

For reference: Baglay EO, Dubikov AI. Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory diseases. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):182–189.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-182-189>

Тучные клетки (ТК) традиционно рассматривались в качестве клеток врожденного иммунитета, действующих как первичные эффекторы при многих бактериальных инфекциях, и длительно считались эффективными участниками аллергических реакций. Однако последние достижения в сфере изучения аутоиммунных заболеваний показали, что ТК играют определенную роль в адаптивном иммунном ответе, обостряя течение заболевания [1]. На мышинных моделях рассеянного склероза (РС), ревматоидного артрита (РА) и буллезного пемфигида (БП) была установлена патологическая роль ТК в патогенезе воспаления.

Как при инфекционном процессе, так и при аллергических реакциях ТК необходи-

мы для эффективного привлечения нейтрофилов в места воспаления [1–4]. Хотя данная реакция нейтрофилов, обусловленная действием ТК, является защитной при инфекциях, теоретически допускается, что нейтрофилы способствуют локальному увеличению сосудистой проницаемости и выходу клеток воспаления, ведущему к повреждению тканей. Многие детали нуждаются в уточнении. Недостаточно изучены механизмы активации ТК при различных патологических процессах [2–6]. Мало известно о том, насколько значимы медиаторы, выделяемые ТК, и вовлечены ли они во взаимодействие с другими клетками, в том числе с Т-лимфоцитами, В-клетками и астроцитами, при развитии заболеваний различной этиологии.

Целью обзора является анализ данных, подтверждающих участие ТК в развитии различных аутоиммунных заболеваний.

Мастоцит – универсальная иммунная клетка

ТК, развивающиеся из CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга и циркулирующие в крови в незрелом виде, являются частью системы врожденного иммунитета. Только после образования постоянного пула в определенной ткани они завершают свою тканеспецифическую дифференцировку и созревание [1]. ТК рассматриваются как первичное звено защиты против инфекции благодаря их повсеместной распространенности в таких структурах, как кожа, пищеварительный, респираторный и мочеполовой тракт [3]. Выявлена их тесная взаимосвязь с кровеносными и лимфатическими сосудами, нервами. Подобная особенность позволяет ТК реализовывать множество защитных функций и принимать участие в патологических процессах, включая ангиогенез, репарацию и воспаление [2, 3, 5].

ТК могут оказывать влияние на широкий спектр физиологических явлений, в том числе благодаря своей способности активироваться посредством как «иммунных», так и «неиммунных» стимулов. Известна роль ТК в IgE-зависимых реакциях гиперчувствительности. Тканевые ТК являются основной клеточной популяцией, экспрессирующей FcεRI-рецептор, который при взаимодействии с комплексом IgE–антиген индуцирует высвобождение некоторого количества преформированных молекул, накопленных в гранулах ТК, в том числе гистамина, серотонина, триптазы, химазы, а также медиаторов, полученных из липидов, простагландина D2 и лейкотриена B4.

Перечисленные медиаторы оказывают разностороннее воздействие на такие острофазовые компоненты аллергической реакции, как, например, вазодилатация, локальное или системное увеличение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры и секреция слизи. Активация ТК вызывает высвобождение вновь образованных медиаторов, которые могут запускать более тяжелые и длительные «поздние» аллергические реакции [4].

IgE-независимая активация ТК преобладает при «неаллергических» реакциях. ТК могут быть активированы посредством комплексов IgE–антиген, PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), взаимодействия клетка–клетка, цитокинов, некоторых лекарств, гормонов и таких физических активаторов, как температура и давление. Данные стимулы могут вызывать высвобождение как преформированных, так и вновь синтезированных медиаторов, в том числе цитокинов и хемокинов, и регулировать экспрессию рецепторов на ТК, делать возможным прямое (клетка–клетка) взаимодействие с Т- и В-лимфоцитами [4, 6].

За последние 10 лет стало очевидным, что ТК являются «ведущими игроками» в защите от некоторых бактериальных, паразитарных и вирусных инфекций. При бактериальных инфекциях, вызванных *Citrobacter rodentium*, *E. coli* и *Helicobacter felis*, наиболее важную роль ТК является синтез фактора некроза опухоли α (ФНОα) и лейкотриенов, которые способствуют раннему привлечению нейтрофилов, усиливая защитные реакции организма [7, 8]. При глистных инвазиях желудочно-кишечного тракта ТК способствуют их разрешению путем выработки растворимых медиаторов (например, лейкотриенов, простагланди-

нов, гистамина, Th2-подобных цитокинов и протеаз), что активизирует ламинарный ток крови, нервную стимуляцию, моторику кишечника, сдерживает развитие воспаления в кишечнике, вызывая удаление паразитов [9, 10].

Большая часть исследований ТК при вирусных инфекциях были сконцентрированы на их роли при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Предполагается, что ТК выполняют две функции в патогенезе синдрома приобретенного иммунодефицита. Во-первых, они являются индуцируемым резервуаром вирусных копий [11, 12]. Во-вторых, на всем протяжении инфекции вирусные копии, сбрасывая гликопротеин gp120, постоянно активируют ТК и базофилы посредством IgE, связанного с FcεRI-рецептором, вызывая Th2-управляемую ответную реакцию. Последняя ослабляет защитный противовирусный иммунный ответ [13].

Некоторые особенности иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях и классических аллергических реакциях очень похожи. Складывается впечатление, что важен не характер антигена и место его фиксации, а вариант иммунного ответа, который протекает по гиперергическому типу и определяет патофизиологию заболевания. Возможно, не только Т-клеточные субпопуляции играют основную роль в инициации и управлении иммунным ответом в ткани-мишени, но и другие клетки в равной степени вносят вклад в повреждение тканей в процессе воспаления. Растущая совокупность доказательств свидетельствует, что ТК способны вызывать обострение некоторых аутоиммунных заболеваний.

Современные модели изучения тучных клеток

Хотя изучение культур клеток было полезным для расшифровки молекулярной основы действия ТК, значимость данных, полученных *in vitro* в патофизиологии болезни, часто не ясна.

Наиболее точное доказательство участия ТК в процессах получено *in vivo* в исследованиях двух линий мышей с недостаточностью ТК: ((WBxC57BL/6) F1-KitW/KitWv (W/Wv) и C57BL/6KitWsh/KitWsh (W-sash)). У этих мышей имеется мутация в гене *c-kit*, исторически именуемом как локус белой пятнистости (W). Мутация определяет снижение активности тирозинкиназа-зависимого сигнала *c-kit*, необходимого для надлежащего развития и выживания ТК. W/Wv и W-sash мутации вызывают фенотипические отклонения: у W/Wv мышей – анемию, нейтропению, нарушение меланогенеза и бесплодие, в то время как у фертильных и неанемичных W-sash мышей – нейтрофилез, нарушение пигментации кожи, доказанный неврозоподобный фенотип и развивающуюся со временем деплецию ТК с достижением абсолютного дефицита к возрасту 10–12 нед [14].

Для подтверждения вклада ТК в формирование специфического фенотипа их популяции могут быть воспроизведены на мышах посредством системных или локальных инъекций. Такие «инокулирующие» методики используются для того, чтобы определить, какая локальная субпопуляция ТК значима для развития заболевания, что является трудной задачей, поскольку ТК встречаются повсеместно во всех видах тканей. Например, внутривенное введение ТК восстанавливает их популяцию в любой периферической ткани, но не в паренхиме ЦНС, интракраниальное же введение – в области твердой и мягкой мозговых оболочек и в шейных лимфатических узлах, а внутрикожное – локально в области кожной инъекции.

Несмотря на то что данные модели отвечают современным стандартам функционального анализа ТК, продолжается поиск лучших моделей. Существует острая необходимость в получении ТК с модифицированным геномом.

Тучные клетки и рассеянный склероз

РС — это заболевание с прогрессирующей демиелинизацией ЦНС, характеризующееся наличием распространенного воспалительного поражения головного и спинного мозга. Симптомы РС являются результатом нарушения передачи нервного импульса по миелинизированным нервным волокнам в ЦНС и включают зрительные нарушения, расстройство функций кишечника и мочевого пузыря, а также сенсорные и моторные нарушения. Могут иметь место когнитивные расстройства, включающие потерю памяти, снижение внимания и замедление обработки информации. ЭАЭ (сочетанное воспаление головного и спинного мозга) является изученной моделью РС на грызунах, которая была впервые описана более 50 лет назад [11, 12]. Как и РС, ЭАЭ характеризуется ранним повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует появлению воспалительных очагов клеточной инфильтрации в ЦНС с «прицельным» разрушением миелина и олигодендроцитов (клеток, продуцирующих миелин) [15]. Демиелинизация аксонов, часто (при пересечении аксона) сопровождающаяся отеком, ведет к прогрессирующему параличу. CD4 Т-лимфоциты, специфичные для антигенов миелина, являются главными инициаторами патологического иммунного ответа при ЭАЭ. Секретирующие интерферон γ (ИФН γ) Т-хелперы 1-го типа и продуцирующие интерлейкин 17 (ИЛ17) и ИЛ9 клетки Th17 и Th9 также участвуют в развитии заболевания [15]. Специфическая роль этих клеток при РС до сих пор не ясна.

Впервые вклад ТК в развитие РС был определен более 100 лет назад, и данные, подтверждающие их участие в патогенезе РС, продолжают накапливаться [16]. Увеличенное количество ТК обычно наблюдают в местах воспалительной демиелинизации головного и спинного мозга [17, 18]. Повышение уровня триптазы — специфической протеазы ТК —

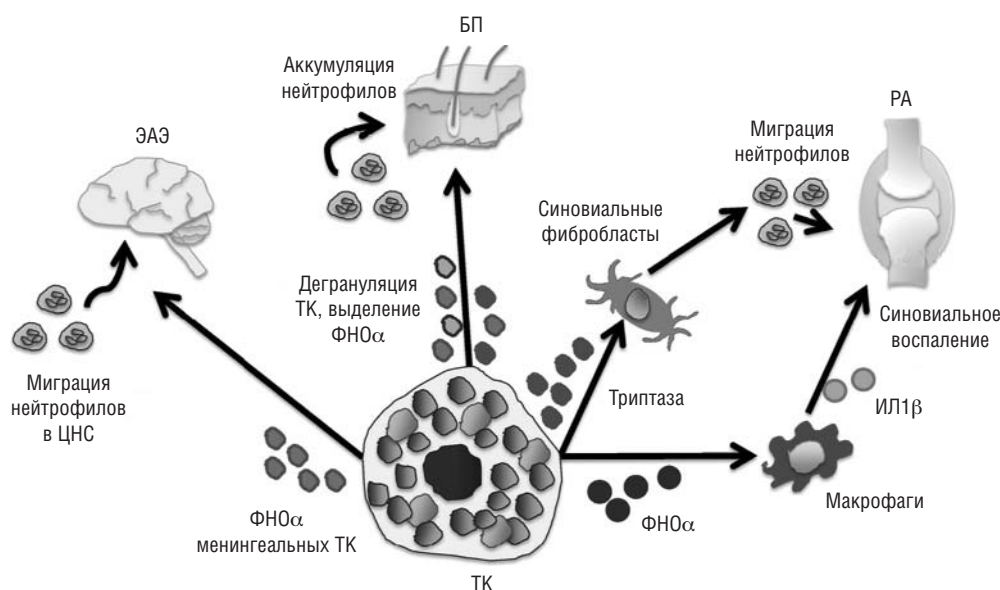
определяется в спинномозговой жидкости пациентов с РС [19]. Секвенирование РНК из очагов поражений при РС показало, что активность транскриптов, кодирующих триптазу, гистамин R1 и рецепторы к IgE, значительно увеличивается.

В условиях эксперимента протеазы ТК разрушают миелин, который непосредственно стимулирует дегрануляцию ТК [20–22]. Лечение ингибиторами дегрануляции ТК (проксикромил), антагонистами рецепторов ангиотензина (ципрогептадин) или препаратами, вызывающими высвобождение вазоактивных аминов из гранул ТК (резерпин), препятствует развитию ЭАЭ [22–24].

Наиболее яркое доказательство участия ТК в механизмах развития ЭАЭ продемонстрировано в исследованиях на мышинных моделях линии W/Wv [25]. В этой модели заболевание вызывается иммунизацией MOG (35–55) белком в сочетании с полным адьювантом Фрейнда и кокалошным токсином.

Недостаток (либо дефект/неполноценность) ТК ведет к развитию заболевания со значительно более скудными клиническими проявлениями. Последние исследования показали участие в процессе ФНО α , синтезируемого менингеальными ТК [25]. Принимая во внимание способность ТК привлекать нейтрофилы в места инфекционного и инфекционно-аллергического ответа, можно думать, что начало ЭАЭ связано с миграцией нейтрофилов в менингеальные оболочки и, далее, в паренхиму ЦНС, где они активно продуцируют ФНО α (см. рисунок) [25].

На мышах новой линии SJL, характеризующейся дефицитом ТК, вновь подтверждена их роль в развитии модели РС [26, 27]. Участие нейтрофилов в развитии РС некоторыми авторами подвергается сомнению, поскольку эти клетки не обнаруживаются в зрелых бляшках при РС [28]. Однако последние исследования показали, что нейтрофилы являются непременным условием повышения проницаемости ГЭБ и развития симптомов заболевания при первично прогрессирующем ЭАЭ [29]. Таким образом, единственная возможная роль ТК при ЭАЭ, а следовательно, и при РС — привлечение и активация нейтрофилов, что становится возможным в условиях повышения проницаемости ГЭБ.



Роль ТК в иммунном воспалении [3]. ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, ИЛ — интерлейкин

Тучные клетки и ревматоидный артрит

РА является хроническим воспалительным заболеванием, способным поражать многие ткани, хотя первичной целью иммунного ответа является синовиальная оболочка суставов. При РА клетки синовиальной оболочки, главным образом синовиальные фибробласты, подвергаются гиперплазии, образуя «синовиальный паннус», который, распространяясь на хрящ и кость, разрушает их [30]. Хотя РА рассматривается как аутоиммунное заболевание, специфический аутоантиген-мишень не установлен. Ревматоидный фактор, специфичный для Fc-фрагмента IgG, и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду характерны для пациентов с РА [22].

Существует множество экспериментальных моделей для изучения РА, но только три из них используются наиболее широко. У мышей линии K/BxN спонтанно развивается быстропрогрессирующий артрит с ранним дебютом, вызванный аутоантигенами, которые связываются с глюкозо-6-фосфат изомеразой. Сыворотка K/BxN мыши, способствующая развитию заболевания, может пассивно передавать его большинству видов мышей-реципиентов при аутоантигено-индуцированном артрите (АИА) [22]. Коллаген-индуцированный артрит (КИА) вызывается путем иммунизации гетерологичным вторым типом коллагена и полным адъювантом Фрейнда.

Роль ТК была впервые показана на модели АИА, индуцированного в двух группах мышей с дефицитом этого типа клеток, SI/Sid и W/Wv [23]. У этих мышей не было выявлено ни клинических, ни гистологических признаков артрита. Восприимчивость к развитию экспериментального артрита возвращалась после инфузии пула ТК [23].

В норме ТК присутствуют в синовиальной оболочке здоровых людей, но у пациентов с РА они обнаруживаются в увеличенном количестве [24]. Более того, очевидно, что цитокины и протеазы, продуцируемые ТК, в особенности ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17 и триптаза, активно участвуют в патогенезе РА [24]. Имеются данные, что ТК являются главным источником ИЛ17 в синовии больных РА [24]. Активированные ТК, находящиеся здесь, также продуцируют ФНО α *de novo*, который в свою очередь стимулирует синтез ИЛ1 β (см. рисунок) [25]. Триптаза синовиальной оболочки способна образовывать комплексы с гепарином и оказывать стимулирующее действие на синовиальные фибробласты [27]. Кроме того, триптаза способна усиливать влияние хемотаксических факторов нейтрофилов при АИА, что наводит на мысль о косвенной роли ТК в привлечении нейтрофилов при РА (см. рисунок) [26]. Вызванная триптазой активация протеаза-активированного рецептора 2-го типа в клетках синовиальной оболочки ведет к повышению сосудистой проницаемости последней и может подавлять Fas-зависимый апоптоз синовиальных фибробластов, способствуя их пролиферации и повреждению сустава [27, 28, 31]. При КИА и АИА синовиальные фибробласты продуцируют ИЛ33, активирующий тучные клетки, способствуя синтезу ими большого количества провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ17, ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ13, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и хемокинов [24, 29, 32].

Тучные клетки и буллезный пемфигоид

БП — приобретенное аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся наличием антител к двум антигенам полудесмосом — BP230 и BP180. Основное клиниче-

ское проявление БП — наличие субэпидермальных волдырей [33]. У мышей пассивный перенос аутоантител к антигену BP180 инициирует появление на коже волдырей, связанных с активацией системы комплемента и возникновением нейтрофильных инфильтратов, что можно рассценивать как модель БП [34, 35]. Внутрικοжная инъекция антител класса IgG к антигену BP180 новорожденным диким мышам вызывает повсеместную дегрануляцию ТК в коже, что предшествует миграции нейтрофилов и появлению волдырей (см. рисунок) [34]. Подобного рода миграция нейтрофилов и развитие повреждения кожи значительно менее выражены у мышей линии W/Wv, дефицитной по ТК [33]. Тем не менее после предварительной обработки кожи мышей рядом с местом введения антител хемоаттрактантом нейтрофилов (ИЛ8) степень повреждения была аналогична таковой у дикой линии мышей [33]. Миграция нейтрофилов и развитие субэпидермальных волдырей полностью блокировалось при введении мышам стабилизатора мембран ТК кромолина [33]. Существует еще одно убедительное доказательство участия ТК в патогенезе БП: в жидкости волдырей больных БП присутствуют высокий уровень гистамина и некоторых хемоаттрактантов ТК, а также повышенный уровень триптазы [36–40].

Тучные клетки и сахарный диабет 1-го типа

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является результатом аутоиммунной агрессии против инсулин-продуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, ведущей к нарушению метаболизма глюкозы с последующим повреждением сосудов и нервных волокон [41]. Широко используемые модели для изучения СД 1-го типа включают мышиную линию NOD (non-obese spontaneously diabetic, мыши с диабетом без ожирения), линию крыс с лимфопенией и спонтанным диабетом и BBDR (+/+) линию крыс с индуцированным диабетом [41]. Линия NOD характеризуется особенно глубоким нарушением иммунной регуляции, сходным с СД 1-го типа человека в виде увеличения количества аутореактивных CD4+ и CD8+ клеток и антитело-продуцирующих В-клеток, а также активацией клеток врожденного иммунитета, заканчивающееся разрушением инсулин-продуцирующих β -клеток [41].

До сих пор нет точных данных, подтверждающих участие ТК в патогенезе диабета. В исследованиях на линии крыс BBDR (+/+) лечение стабилизатором мембраны ТК кромолином значительно задержало начало болезни и продемонстрировало большой пул активированных ТК в лимфатических узлах поджелудочной железы [42]. Согласно данным С. Louvet и соавт. [43], в то время как ингибиторы тирозин-киназы широкого спектра действия сдерживают и поворачивают вспять развитие СД 1-го типа у мышей линии NOD, специфические ингибиторы c-kit тирозин-киназы показали минимальную эффективность.

Необходимо отметить, что ТК задействованы в том числе и в патогенезе не аутоиммунного индуцированного диетой ожирения и диабета у мышей, хотя механизмы их участия остаются неясными [44].

Предпосылки участия тучных клеток в развитии других аутоиммунных заболеваний

ТК могут принимать участие в патогенезе других аутоиммунных заболеваний, в том числе синдрома Гийена–Барре, вульгарной пузырчатки, системной красной волчанки (СКВ) и болезни/синдрома Шегрена [6].

ТК взаимодействуют с клетками многих типов и регулируют их функцию, реализуя возможность влияния на патогенез аутоиммунного процесса разнообразными способами. Например, ТК обладают возможностью воздействовать на дифференцировку Т-клеток через экспрессию антигенов большого комплекса гистосовместимости II класса. Они обеспечивают прямую костимуляцию рецепторов клеточной поверхности и усиливают пролиферацию и активацию Т-клеток посредством синтеза широкого диапазона цитокинов [2, 6]. ТК влияют на созревание, миграцию и функцию дендритных клеток [6].

Т-регуляторные ($T_{\text{рег}}$) клетки с иммунофенотипом CD4, CD25 и FoxP3 способны подавлять ответ Т-эффекторов и относятся к главным типам клеток, поддерживающих иммунный гомеостаз [45]. $T_{\text{рег}}$ играют важную роль в регуляции толерантности аутореактивных Т-клеток, и существует большая вероятность того, что деятельность aberrантных $T_{\text{рег}}$ -клеток способствует развитию аутоиммунных процессов [45]. Так как ТК и $T_{\text{рег}}$ всегда находятся в непосредственной близости от вторичных лимфоидных органов и в местах тканевого воспаления, не удивительно, что их взаимодействие может влиять на функциональные способности обоих типов клеток [45].

Ось OX40-рецептор—OX40-лиганд, возможно, является главной молекулярной детерминантой взаимодействия ТК и $T_{\text{рег}}$ лимфоцитов [46, 47]. ТК изначально экспрессируют OX40-лиганд, в то время как $T_{\text{рег}}$ лимфоциты — OX40-рецептор [46, 48].

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* показана возможность $T_{\text{рег}}$ регулировать экспрессию FcεRI-рецептора и ингибировать FcεRI-зависимую дегрануляцию ТК [46, 47]. В свою очередь, ТК могут предотвратить супрессию Т-эффекторов клетками $T_{\text{рег}}$ и снизить восприимчивость Т-эффекторов к супрессии $T_{\text{рег}}$ [48].

ТК также подавляют активность $T_{\text{рег}}$ OX40L-независимым способом. В модели устойчивости аллотрансплантата кожи ТК способствуют отторжению последнего [49]. Реципиентов трансплантата сделали нечувствительными к аллоантигенам с помощью предварительного введения антител к CD154-рецепторам в комбинации с аллогенными клетками для имплантации. В этой модели дегрануляция ТК, вызванная взаимодействием IgE и антигена, вела к потере функции $T_{\text{рег}}$, снижая их толерантность. Есть основания считать, что за этот процесс ответственен гистамин. Блокада H1-рецепторов $T_{\text{рег}}$ с помощью специфического антагониста H1-рецепторов лоратадина сохраняет супрессорную функцию $T_{\text{рег}}$ в присутствии экзогенного гистамина. Несомненно, прямые и реципрокные связи между этими двумя типами клеток при аутоиммунных заболеваниях нуждаются в дальнейшем изучении.

Тучные клетки изменяют взаимоотношения

$T_{\text{рег}}$ и Th17-клеток

Th17 являются CD4+ Т-лимфоцитами и характеризуются экспрессией фактора транскрипции RORγt, а также множеством характерных цитокинов, в том числе ИЛ17а и ИЛ17f [50, 51].

Совместно с ИФНγ-продуцирующими Th1-клетками они вовлечены в патогенез РС, РА, СД 1-го типа [52]. Th17-клетки происходят из «наивных» CD4+ Т-клеток путем антигенной активации под влиянием уникального цитокинового микроокружения, включая комбинацию тромбоцитарного фактора роста β (ТФРβ), ИЛ6, ИЛ21,

ИЛ23 и ИЛ1β у мышей и людей [53]. ТФРβ является единственным необходимым для развития $T_{\text{рег}}$, а их дифференцировка может быть ингибирована ИЛ6. Имеется много доказательств, что провоспалительные Th17-клетки и защитные $T_{\text{рег}}$ имеют реципрокный характер взаимодействия. Баланс цитокинов, регулирующих экспрессию и транскрипцию RORγt- и FoxP-факторов, определяет процентное соотношение Th17-клеток и $T_{\text{рег}}$ [54]. При определенных условиях ТК экспрессируют все значимые цитокины (ИЛ6, ИЛ21, ИЛ23 и ТФРβ), которые управляют дифференцировкой и изменчивостью Th17-клеток и $T_{\text{рег}}$ [54]. В экспериментах со смешанной культурой ТК и Т-клеток ИЛ6 и ФНОα, совместно с ТФРβ-продуцирующими $T_{\text{рег}}$, может индуцировать выработку ИЛ17 Т-эффекторными клетками (CD4+CD25-). Цитокины, синтезируемые ТК, могут способствовать изменению фенотипа $T_{\text{рег}}$ на фенотип Th17 [49]. Такое взаимодействие может играть важную роль в условиях *in vivo*, так как $T_{\text{рег}}$, Т-эффекторные клетки и ТК совместно располагаются не только в местах первичного контакта лимфоцитов с антигеном, но и в тканях, где происходит вторичная активация этих клеток.

Подобное влияние ТК на дифференцировку Т-клеток может наблюдаться в микросреде многих тканей, где синтезируемый ТК ИЛ6 определяет развитие провоспалительной Th17-доминантной среды, способствующей возникновению и прогрессированию аутоиммунных процессов [54].

Тучные клетки и В-клетки

ТК экспрессируют ряд молекул, регулирующих активность В-лимфоцитов, а также иммуноглобулиновые рецепторы, что подразумевает тесное взаимодействие между этими двумя типами клеток. Мономерный IgE, связанный с FcεRI-рецептором без участия антигена, способствует выживанию и дифференцировке ТК [55]. Кроме FcεRI-рецептора, ТК человека и мышей экспрессируют IgG-рецепторы II (FcγRII) и III (FcγRIII) типов. В случае реакции с этими рецепторами комплекса IgG—антиген запускается процесс дегрануляции ТК [56].

FcγRII- и FcγRIII-рецепторы важны для развития аутоиммунных заболеваний по типу реакций гиперчувствительности I и II типа, таких как БП, РА, СКВ, или по типу реакции гиперчувствительности IV типа, как в случае ЭАЭ [6]. Доказано, что ТК, независимо от их уровня активации, в низких концентрациях эффективно воздействуют на выживание и пролиферацию В-клеток *in vitro*. ТК также способствуют дифференцировке В-клеток в CD138+ плазматические клетки и селективной секреции IgA. Все эти эффекты обусловлены секретиремым ТК ИЛ6 и экспрессией CD40—CD40L на В-клетках и ТК соответственно [57].

Тучные клетки и клетки ЦНС

Известно, что ТК взаимодействуют с резидентными клетками ЦНС. Наиболее изучена кооперация с астроцитом — клеткой, играющей основную роль в механизмах развития РС и ЭАЭ [58]. Астроциты — подтип клеток глии — являются самым многочисленным типом клеток мозга. Они влияют на функцию нейронов посредством высвобождения нейротропных факторов, участвуют в метаболизме нейротрансмиттеров, регулируют проницаемость ГЭБ и способны представлять антиген Т-клеткам. ТК и ас-

троциты находятся в динамической взаимосвязи, возможной благодаря совместной локализации в таламусе и периваскулярных зонах. Совместное культивирование ТК и астроцитов вызывает активацию обоих типов клеток зависимым от CD40–CD40L способом, а также выброс медиаторов, в том числе гистамина, лейкотриенов, цитокинов и хемокинов [59]. Наличие патоген-ассоциированного молекулярного паттерна в присутствии АТФ обеспечивает синтез клетками глии ИЛ33 и ИЛ1 β , с дальнейшей стимуляцией продукции ТК большого числа провоспалительных цитокинов [60]. ИЛ13 также присутствует в воспалительном каскаде ТК и поддерживает синтез глией провоспалительных цитокинов, таких как аргиназа 1, ИЛ6, метил-акцептирующий белок хемотаксиса 1 и ФНО α [59, 61].

Активаторы и вещества, синтезируемые тучными клетками

Остеопонтин

Остеопонтин является протеином, несомненно участвующим в механизмах развития РС и ЭАЭ [62]. Первое описание остеопонтина в рамках обсуждаемых заболеваний было связано с его продукцией воспаленным эндотелием во внеклеточном матриксе периваскулярных манжет [62]. Совместно с VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1) он является связывающим агентом $\alpha 4b1$ -интегрина — «родной» молекулы, присущей лимфоцитам, мигрирующим в ЦНС. Остеопонтин принимает участие в ремоделировании костной ткани, регенерации тканей, дистрофической кальцификации, коронарном рестенозе и метастазировании опухолевых клеток [63, 64]. Остеопонтин продуцируется множеством иммунных клеток, включая макрофаги, активированные Т-клетки, миелоидные и плазматоцитодные дендритные клетки, NK-клетки и ТК [65–69]. Как при РС, так и при ЭАЭ остеопонтин участвует в развитии рецидива заболевания посредством как минимум двух возможных механизмов: индукцией активности провоспалительных Т-клеток и ингибированием аутореактивного Т-клеточно-го апоптоза [62].

О продукции остеопонтина ТК (зародышевыми ТК кожи после стимуляции мономицином) впервые сообщили A. Nagasaka и соавт. [69]. Их исследования показали, что у мышей с делецией гена остеопонтина обнаруживается ослабленная пассивная кожная анафилаксия, вызванная IgE и обусловленная, возможно, способностью остеопонтина регулировать миграцию ТК в места воспаления [69]. Транскрипты остеопонтина, наряду с некоторым количеством специфической для ТК мРНК, относятся к таким веществам, экспрессия которых значительно повышена при повреждении ЦНС по сравнению с нормальной тканью мозга. Не существует прямой взаимосвязи между продукцией ТК остеопонтина и развитием РС. Однако наличие ТК в воспалительных бляшках ЦНС в местах максимальной концентрации данного белка, обладающего способностью регулировать функцию ТК, вызывает большой интерес.

Субстанция Р

Как правило, ЦНС рассматривается как непроницаемая среда для иммунных клеток. Тем не менее есть данные, свидетельствующие о том, что это не совсем так. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что существует динамическая взаимосвязь между ЦНС и клетками периферической иммунной системы, посредником

между которыми выступают нейропептиды и их рецепторы [70]. В контексте аутоиммунных процессов это прежде всего субстанция Р — пептид-мономер, выделяемый нервными волокнами, макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами и дендритными клетками. В отличие от большинства нейропептидов, являющихся противовоспалительными, субстанция Р — провоспалительный агент, играющий определенную роль в индукции иммунного ответа в ЦНС [71]. Субстанция Р является лигандом широко экспрессируемого рецептора нейрокина 1. Их взаимодействие запускает воспаление при таких заболеваниях, как атопический дерматит, астма, саркоидоз, хронический бронхит, синдром раздраженного кишечника и РА [70, 72]. Субстанция Р также является потенциальным активатором экспрессии многих генов, имеющих в ТК, в том числе и гена, контролирующего синтез ФНО α [73]. С учетом роли ФНО α в патофизиологии иммунного воспаления, можно говорить о значимой роли субстанции Р в активации ТК.

Интерлейкин 33

ИЛ33 является членом семейства ИЛ1, включающего ИЛ1 α , ИЛ1 β и ИЛ18. В отличие от других цитокинов, относящихся к этому семейству, кроме ИЛ1 α , ИЛ33 локализуется преимущественно в ядре, где он может присоединяться к поверхности нуклеосомы и вызывать ремоделирование хроматина [74, 75]. Это событие является решающим в индукции иммунного ответа Th2-типа и глубоко изучено в контексте аллергических заболеваний и глистных инвазий, где оно является защитным [76]. В экспериментальных моделях анафилаксии ИЛ33 вызывает дегрануляцию ТК после сенсибилизации IgE [74]. Существует аутокринная «воспалительная петля», опосредуемая ИЛ33. Точкой приложения для ИЛ33, синтезируемого ТК, является постоянно экспрессируемая субъединица рецептора ST2, которая вместе с добавочным белком рецептора ИЛ1 (IL-1RAcP) образует гетеродимерный рецептор для ИЛ33. Однако, подобно ИЛ3 и белковому соединению — регулятору клеточного цикла SCF (белки Skp1, Cull1, F-box), ИЛ33 способен стимулировать секрецию цитокинов и хемокинов ТК без их дегрануляции [74, 75]. Провоспалительная активность ИЛ33 и характер его взаимодействия с ТК определяют актуальность изучения роли ИЛ33 в развитии аутоиммунных заболеваний, связанных, в том числе, с активностью ТК [76].

Заключение

Обилие новых данных углубило понимание роли ТК в течении иммуновоспалительных заболеваний, однако остается ряд проблем, ожидающих своего решения, недостаточно изучены механизмы активации ТК, степень участия ТК в патогенезе различных заболеваний и их специфический механизм действия. Очевидно, что ТК могут способствовать рецидивам болезни, но, в то же время, обладают и противовоспалительной активностью.

Провоспалительные эффекты ТК в значительной степени связаны с усилением процессов хемотаксиса нейтрофилов. Примечателен тот факт, что ТК несут прямую ответственность за развитие инфильтрации нейтрофилами, вызывая воспалительную реакцию тканей независимо от ее целесообразности.

Таким образом, есть основания для рассмотрения ТК в качестве объекта таргетной терапии в рамках разработки новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res*. 2006;34:97–115. doi: 10.1385/IR:34:2:97
2. Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1143:83–104. doi: 10.1196/annals.1443.023
3. Metz M, Maurer M. Mast cells – key effector cells in immune responses. *Trends Immunol*. 2007;28:234–41. doi: 10.1016/j.it.2007.03.003
4. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol*. 2008;9:1215–23. doi: 10.1038/nri.f.216
5. Kneilling M, Rocken M. Mast cells: novel clinical perspectives from recent insights. *Exp Dermatol*. 2009;18:488–96. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00860.x
6. Sayed BA, Christy A, Quirion MR, Brown MA. The master switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:705–39. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090320
7. Wei OL, Hilliard A, Kalman D, Sherman M. Mast cells limit systemic bacterial dissemination but not colitis in response to *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun*. 2005;73:1978–85. doi: 10.1128/IAI.73.4.1978-1985.2005
8. Velin D, Bachmann D, Bouzourene H, Michetti P. Mast cells are critical mediators of vaccine-induced *Helicobacter* clearance in the mouse model. *Gastroenterology*. 2005;129:142–55. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.010
9. Lawrence CE, Paterson YY, Wright SH, et al. Mouse mast cell protease-1 is required for the enteropathy induced by gastrointestinal helminth infection in the mouse. *Gastroenterology*. 2004;127:155–65. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.004
10. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban Jr JF, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:975–87. doi: 10.1038/nri2199
11. Sundstrom JB, Hair GA, Ansari AA, et al. IgE-Fc-epsilon RI interactions determine HIV coreceptor usage and susceptibility to infection during ontogeny of mast cells. *J Immunol*. 2009;182:6401–9. doi: 10.4049/jimmunol.0801481
12. Taub DD, Mikovits JA, Nilsson G, et al. Alterations in mast cell function and survival following in vitro infection with human immunodeficiency viruses-1 through CXCR4. *Cell Immunol*. 2004;230:65–80. doi: 10.1016/j.cellimm.2004.09.005
13. Becker Y. HIV-1 induced AIDS is an allergy and the allergen is the Shed gp120 – a review, hypothesis, and implications. *Virus Genes*. 2004;28:319–31. doi: 10.1023/B:VIRU.0000025778.56507.61
14. Grimbaldston MA, Chen CC, Piliponsky AM, et al. Mast cell-deficient W-sash c-kit mutant Kit W-sh/W-sh mice as a model for investigating mast cell biology in vivo. *Am J Pathol*. 2005;167:835–48. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62055-X
15. Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*. 1996;85:299–302. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81107-1
16. Jager A, Kuchroo VK. Effector and regulatory T-cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation. *Scand J Immunol*. 2010;72:173–84. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02432.x
17. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*. 2010;162:1–11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x
18. Neuman J. Ueber das Vorkommen der sogeannten «Mastzellen» bei pathologischen Veraenderungen des Gehirns. *Arch Pathol Anat Physiol Virchows*. 1890;122:378–81.
19. Bebo Jr BF, Yong T, Orr EL, Linthicum DS. Hypothesis: a possible role for mast cells and their inflammatory mediators in the pathogenesis of autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res*. 1996;45:340–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960815)45:4<340::AID-JNR3>3.0.CO;2-9
20. Ibrahim MZ, Reder AT, Lawand R, et al. The mast cells of the multiple sclerosis brain. *J Neuroimmunol*. 1996;70:131–8. doi: 10.1016/S0165-5728(96)00102-6
21. Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, et al. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 1995;37:63–6. doi: 10.1002/ana.410370112
22. Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology*. 2005;12:167–81. doi: 10.1016/j.pathophys.2005.07.011
23. Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science*. 2002;297:1689–92. doi: 10.1126/science.1073176
24. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*. 2010;184:3336–40. doi: 10.4049/jimmunol.0903566
25. Sandler C, Lindstedt KA, Joutsiniemi S, et al. Selective activation of mast cells in rheumatoid synovial tissue results in production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-1Ra. *Inflamm Res*. 2007;56:230–9. doi: 10.1007/s00011-007-6135-1
26. Shin K, Nigrovic PA, Crish J, et al. Mast cells contribute to autoimmune inflammatory arthritis via their tryptase/heparin complexes. *J Immunol*. 2009;182:647–56. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.647
27. Sawamukai N, Yukawa S, Saito K, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum*. 2010;62:952–9. doi: 10.1002/art.27331
28. Palmer HS, Kelso EB, Lockhart JC, et al. Protease-activated receptor 2 mediates the proinflammatory effects of synovial mast cells. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3532–40. doi: 10.1002/art.22936
29. Xu D, Jiang HR, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:10913–8. doi: 10.1073/pnas.0801898105
30. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 296–8. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2010. P. 296–8].
31. Дубиков АИ. Апоптоз клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;(4):20–3. [Dubikov AI. Apoptosis in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2008;(4):20–3. (In Russ.)].
32. Xu D, Jiang HR, Li Y, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol*. 2010;184:2620–6. doi: 10.4049/jimmunol.0902685
33. Navi D, Saegusa J, Liu FT. Mast cells and immunological skin diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33:144–55. doi: 10.1007/s12016-007-0029-4
34. Chen R, Ning G, Zhao ML, et al. Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest*. 2001;108:1151–8. doi: 10.1172/JCI11494
35. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest*. 1993;92:2480–8. doi: 10.1172/JCI116856
36. Dvorak AM, Mihm Jr MC, Osage JE, et al. Bullous pemphigoid, an ultrastructural study of the inflammatory response: eosinophil, basophil and mast cell granule changes in multiple biopsies from

- onepatient. *J Invest Dermatol.* 1982;78:91–101. doi: 10.1111/1523-1747.ep12505711
37. Baba T, Sonozaki H, Seki K, et al. An eosinophil chemotactic factor present in blister fluids of bullous pemphigoid patients. *J Immunol.* 1976;116:112–6.
38. Katayama I, Doi T, Nishioka K. High histamine level in the blister fluid of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 1984;276:126–7. doi: 10.1007/BF00511070
39. D'Auria L, Pietravalle M, Cordiali-Fei P, Ameglio F. Increased tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid: correlations with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies. *Exp Dermatol.* 2000;9:131–7. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002131.x
40. Brockow K, Abeck D, Hermann K, Ring J. Tryptase concentration in skin blister fluid from patients with bullous skin conditions. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:771–3. doi: 10.1007/BF02505295
41. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010;464:1293–300. doi: 10.1038/nature08933
42. Geoffrey R, Jia S, Kwitek AE, et al. Evidence of a functional role for mast cells in the development of type 1 diabetes mellitus in the BioBreeding rat. *J Immunol.* 2006;177:7275–86. doi: 10.4049/jimmunol.177.10.7275
43. Louvet C, Szot GL, Lang J, et al. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in non obese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:18895–900. doi: 10.1073/pnas.0810246105
44. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med.* 2009;15:940–5. doi: 10.1038/nm.1994
45. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:849–59. doi: 10.1038/nri2889
46. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29:771–81. doi: 10.1016/j.immuni.2008.08.018
47. Kashyap M, Thornton AM, Norton SK, et al. Cutting edge: CD4 T cell-mast cell interaction alters IgE receptor expression and signaling. *J Immunol.* 2008;180:2039–43. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2039
48. Piconese S, Gri G, Tripodo C, et al. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood.* 2009;114:2639–48. doi: 10.1182/blood-2009-05-220004
49. De Vries VC, Wasiuk A, Bennett KA, et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. *Am J Transplant.* 2009;9:2270–80. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02755.x
50. Von Vietinghoff S, Ley K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice. *J Immunol.* 2008 Aug 15;181(4):2799–805.
51. Forward NA, Furlong SJ, Yang Y, et al. Mast cells down-regulate CD4+CD25+ T regulatory cell suppressor function via histamine H1 receptor interaction. *J Immunol.* 2009;183:3014–22. doi: 10.4049/jimmunol.0802509
52. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann AM, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9:785–92. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003
53. Tripodo C, Gri G, Piccaluga PP, et al. Mast cells and Th17 cells contribute to the lymphoma-associated pro-inflammatory microenvironment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Pathol.* 2010;177:792–802. doi: 10.2353/ajpath.2010.091286
54. Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res.* 2010;20:4–12. doi: 10.1038/cr.2009.138
55. Kawakami T, Kitaura J, Xiao W, Kawakami Y. IgE regulation of mast cell survival and function. *Novartis Found Symp.* 2005;271:100–7; discussion 108–14, 145–51.
56. Malbec O, Daeron M. The mast cell IgG receptors and their roles in tissue inflammation. *Immunol Rev.* 2007;217:206–21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00510.x
57. Merluzzi S, Frossi B, Gri G, et al. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA secreting plasma cells. *Blood.* 2010;115:2810–7. doi: 10.1182/blood-2009-10-250126
58. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, et al. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2002;202:13–23. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00207-1
59. Kim DY, Jeoung D, Ro JY. Signaling pathways in the activation of mast cells cocultured with astrocytes and colocalization of both cells in experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol.* 2010;185:273–83. doi: 10.4049/jimmunol.1000991
60. Bulanov E, Bulfone-Paus S. P2 receptor-mediated signaling in mast cell biology. *Purinergic Signa.* 2010;6(1):3–17. doi: 10.1007/s11302-009-9173-z
61. Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, et al. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukoc Biol.* 2008;84:631–43. doi: 10.1189/jlb.1207830
62. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):440–7. doi: 10.1038/nri2548
63. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2006;16:79–87. doi: 10.1016/j.tcb.2005.12.005
64. Denhardt DT, Burger EH, Kazanietz C, et al. Osteopontin-deficient bone cells are defective in their ability to produce NO in response to pulsatile fluid flow. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:448–53. doi: 10.1006/bbrc.2001.5780
65. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol.* 2000;68:495–502.
66. Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype. *Blood.* 2005;106:946–55. doi: 10.1182/blood-2004-08-3228
67. Shinohara ML, Lu L, Bu J, et al. Osteopontin expression is essential for interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol.* 2006;7(5):498–506. doi: 10.1038/ni1327
68. Diao H, Kon S, Iwabuchi K, et al. Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell mediated liver diseases. *Immunity.* 2004;21:539–50. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.012
69. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, et al. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol.* 2008;38:489–99. doi: 10.1002/eji.200737057
70. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004;201:167–80. doi: 10.1002/jcp.20061
71. Reinke E, Fabry Z. Breaking or making immunological privilege in the central nervous system: the regulation of immunity by neuropeptides. *Immunol Lett.* 2006;104:102–9. doi: 10.1016/j.imlet.2005.11.009
72. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulos N, et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:563–8. doi: 10.1016/j.tips.2004.09.007
73. Ansel JC, Brown JR, Payan DG, Brown MA. Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol.* 1993;150:4478–85.
74. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int.* 2010;59:143–60. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0186
75. Roussel L, Erard M, Cayrol C, Girard JP. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. *EMBO Rep.* 2008;9:1006–12. doi: 10.1038/embor.2008.145
76. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:103–10. doi: 10.1038/nri2692

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И ТРИПТАЗА. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Мачарадзе Д.Ш.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме. В настоящем обзоре рассматривается роль тучных клеток (ТК) и уровня триптазы при различных патологических состояниях у детей и взрослых. Приведены основные причины гипертриптаземии, а также перечень наиболее важных стимулов, которые могут вызвать активацию ТК. Основное внимание в своей клинической практике аллергологи должны уделять больным с анафилаксией и с подозрением на синдромы активации ТК. Кроме того, гипертриптаземия (> 20 нг/мл) считается дополнительным диагностическим критерием системного мастоцитоза согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Как правило, уровень триптазы остается постоянно повышенным у большинства больных с системным мастоцитозом, тогда как при острых IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности она изменяется. В случаях анафилаксии больному необходимо провести определение концентрации триптазы в первые часы от начала острой аллергической реакции и затем еще через 24–48 час. Даны рекомендации по определению уровня триптазы в сыворотке крови больных (базальная триптаза и пиковая триптаза) и алгоритмы применения этих показателей при различных заболеваниях. В статье дана также оценка пороговых значений триптазы в диагностике анафилаксии, синдромов активации ТК и нового заболевания — альфа-триптаземии. В диагностике наследственного заболевания альфа-триптаземии, а также синдромов активации ТК (первичных и вторичных) следует учитывать клинические проявления у больного и уровень триптазы в динамике. Накопленный опыт позволил экспертам рекомендовать учитывать прежде всего частоту тяжелых аллергических реакций (чаще всего в виде анафилаксий) у больных с подозрением на синдромы активации ТК. Синдром активации ТК характеризуется чрезмерным высвобождением содержимого гранул ТК без признаков клональной пролиферации, что во многих случаях может быть следствием удвоения аллельного гена, особенно гена α -триптазы *TPSAB1*. Для больных с наследственной альфа-триптаземией наиболее характерны проявления по типу вегето-сосудистой дистонии (орто-статистическая тахикардия), гипермобильность суставов и т.п. Таким образом, определению уровня триптазы (особенно в динамике) следует уделить больше внимания в практике клиницистов. Трудности в интерпретации результатов возникают в случаях, когда ее концентрация остается в пределах нормы (до 11,4 нг/мл), а клинически у пациента имеет место мастоцитоз или синдромы активации ТК. При наличии у пациента в анамнезе анафилаксии, особенно после укуса перепончатокрылых насекомых, следует исключить синдромы активации ТК.

Ключевые слова: тучные клетки, системный мастоцитоз, синдром активации тучных клеток, α -триптаземия, триптаза

Адрес для переписки:

Мачарадзе Дали Шотаевна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
Тел.: 8 (495) 787-38-03 (доб. 2001).
E-mail: dalim_a@mail.ru

Address for correspondence:

Macharadze Dali Sh.
Peoples' Friendship University of Russia
117198, Russian Federation, Moscow,
Miklukho-Maclay str., 6.
Phone: 7 (495) 787-38-03 (acc. 2001).
E-mail: dalim_a@mail.ru

Образец цитирования:

Д.Ш. Мачарадзе «Тучные клетки и триптаза. Современные представления» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1271-1284.
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2193
© Мачарадзе Д.Ш., 2021

For citation:

D.Sh. Macharadze "Mast cells and tryptase. Modern aspects",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1271-1284.
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2193
DOI: 10.15789/1563-0625-MCA-2193

MAST CELLS AND TRYPTASE. MODERN ASPECTS

Macharadze D.Sh.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. The present review considers the role of mast cells (MC) and tryptase levels in various pathological conditions in children and adults. The main causes of hypertryptasemia are presented, as well as a list of the most important stimuli that can cause activation of MC. Clinical allergologists should focus their clinical practice on the patients with anaphylaxis and suspected MC activation syndromes. Moreover, hypertryptasemia (> 20 ng/ml) is considered an additional diagnostic criterion for systemic mastocytosis, according to the WHO recommendations. As a rule, the level of tryptase is constantly elevated in most patients with systemic mastocytosis, whereas it is undergo changes in acute IgE-mediated hypersensitivity reactions. In cases of anaphylaxis, tryptase concentration should be determined in the patients during the first hours following onset of acute allergic reaction, and 24-48 hours later. Recommendations are given for determining tryptase levels in blood serum of the patients (basal and peak values), and algorithms are provided for usage of these indexes in various diseases. The article also provides the assessed threshold values of tryptase when diagnosing anaphylaxis, MC activation syndromes, and a novel disorder — alpha-tryptasemia. In the diagnosis of hereditary alpha-tryptasemia, as well as MC activation syndromes (primary and secondary), clinical manifestations in the patient and time dynamics of tryptase levels should be taken into account. The accumulated experience allowed to consider, first of all, frequency of severe allergic reactions (most often as anaphylaxis) in the patients with suspected MC activation syndromes. The syndrome of MC activation is characterized by excessive release of their granule contents without signs of clonal proliferation, which in many cases may be due to gene allele duplication, especially, *TPSAB1* α -tryptase gene. For patients with hereditary alpha-tryptasemia, the most characteristic manifestations are represented by vegetative-vascular dystonia (orthostatic tachycardia), joint hypermobility, etc. Hence, determination of tryptase level (especially in time course) should be given more attention in the practice of clinicians. Difficulties with interpretation of the results arise in cases when tryptase concentration remains within normal range (up to 11.4 ng/ml), and the patient has clinically evident mastocytosis, or MC activation syndromes. If the patient has a history of anaphylaxis, especially after bites of hymenoptera insects, the TC activation syndromes should be excluded.

Keywords: mast cells, systemic mastocytosis, mast cell activation syndrome, α -tryptasemia, tryptase

Сокращения: ТК — тучные клетки, СМ — системный мастоцитоз.

Тучные клетки (ТК) были открыты Эрлихом П. в 1879 году. После этого еще долгое время их считали основными клетками-эффекторами анафилактики и других IgE-опосредованных аллергических заболеваний [4, 11].

Однако последнее десятилетие во многих лабораториях мира ученые проводят углубленные исследования, направленные на уточнение роли и значимости ТК в норме и при различных заболеваниях (табл. 1) [10]. Так, в 2019 г. появилась публикация группы немецких ученых, которые в течение 6 лет в 18 лабораториях страны изучали роль ТК по программе «Тучные клетки как стимуляторы здоровья и модуляторы заболеваний» [10]. Еще одна Европейская сеть по исследованию ТК и базофилов (EMBRN) совместно с Европейской сетью по мастоцитозу проводит детальное исследование этих универсальных клеток по программе «Тучные клетки и базофилы — мишени для инновационных методов лечения».

Тучные клетки — долгоживущие малоподвижные иммунные клетки. Они отличаются от общих миелоидных предшественников в костном мозге [15]. После того как незрелые предшественники ТК покидают костный мозг, с помощью специфических рецепторов интегрин и хемокинов они попадают в эпителиальные ткани кожи, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, ТК оседают в периваскулярном пространстве и соединительной ткани, окружающих нервы, а затем окончательно дифференцируются в непролиферирующие зрелые клетки, содержащие секреторные гранулы. ТК созревают либо в костном мозге, либо после рекрутирования — в определенных тканях. Активация ТК в основном происходит дифференцированно, сопровождаясь высвобождением из своих секреторных гранул различных медиаторов, включая де novo синтезируемых, в зависимости от связывания с рецепторами IgE ($Fc\epsilon RI$ и $Fc\gamma RI/II$ типа) или стимуляции G-связанных и Toll-подобных рецепторов [15]. В результате чрезмерной пролиферации

ТАБЛИЦА 1. РАЗЛИЧНЫЕ РОЛИ ТК [10]

TABLE 1. DIVERSE ROLES OF MCs [10]

Роль Role	Механизмы Mechanism	Регуляция Setting
Взаимодействие с гранулоцитами Interaction with granulocytes	С нейтрофилами: секреция $TNF\alpha$ и GM-CSF (ТК) → рекрутинг и активация ТК. With neutrophils $TNF\alpha$ and GM-CSF secretion (MCs) → Recruitment and activation С эозинофилами: секреция IL-5, GM-CSF, IL-3 (ТК) → рекрутинг, активации PAF, SCF, NGF, EMBP, ECP и секреция пероксидазы эозинофилов → активация ТК With eosinophils IL-5, GM-CSF, IL-3 secretion (MCs) → Prolonged survival, activation PAF, SCF, NGF, EMBP, ECP, and eosinophil peroxidase secretion (Eo) → MC activation Прямое взаимодействие ТК с CD48-2B4 → высвобождение медиаторов ТК Direct MC CD48-2B4 interaction → MC mediator release	Сразу после воздействия патогена Immediately after pathogen encounter
Активация и рекрутинг эффекторных клеток Activation and recruitment of effector cells	Секреция CCL5 → CD8 Т-клетки, HLA и костимулирующие молекулы (MCs) → презентация антигена, (ре)-активация CD4 Т-клеток, секреция $TNF\alpha$ и экзосом (ТК) → активация Т-клеток CCL5 secretion → CD8 T-cell recruitment MHC class II and costimulatory molecules (MCs) → Antigen presentation, CD4 T cell (re)-activation OX40 triggering, $TNF\alpha$ and exosome secretion (MCs) → T-cell activation Секреция гистамина, рекрутинг дендритных клеток в лимфоузлы (ТК) → стимуляция адаптивного иммунного ответа Histamine secretion, DC recruitment to draining lymph nodes (MCs) → Stimulation of adaptive immune responses	Инфекция, вакцинация, опухоль, беременность, воспалительные заболевания дыхательных путей Infection, vaccination, tumor, pregnancy, inflammatory airway disease
Прямые антимикробные эффекты Direct antimicrobial effects	Секреция кателицидинов, TLR2-зависимая дегрануляция, фагоцитоз → инактивация патогенов Cathelicidin secretion, TLR2-dependent degranulation, phagocytosis → Pathogen inactivation	Бактериальная, вирусная и паразитарная инфекции в легких, коже и кишечнике Bacterial, viral, and parasitic infections of the lung, skin, and intestinal tract
Разрушение токсинов и яда насекомых Degradation of toxins and venoms	Дегрануляция → протеолиз Degranulation → Proteolytic degradation	Инттоксикация ядом насекомых, змей или другими ядами Intoxication with insect, snake, or other venoms
Ремоделирование физиологической ткани Physiologic tissue remodeling	Взаимодействие с трофобластами и НК матки → ремоделирование спиральной артерии. Секреция MCP4 и MCP6 → влияние на рубцовые компоненты Interaction with trophoblasts and uterine NK cells → Spiral artery remodeling. MCP4 and MCP6 secretion → Cleavage of scar components	Беременность, травма ЦНС Pregnancy, CNS trauma

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Роль Role	Механизмы Mechanism	Регуляция Setting
Ремоделирование патологической ткани Pathogenic tissue remodeling	Секреция протеаз ТК, продолжение секреции провоспалительных цитокинов → фиброз, гипертрофия гладкой мускулатуры, возможно, также метаплазия бокаловидных клеток MC protease secretion, sustained proinflammatory cytokine release → Fibrosis, smooth muscle hypertrophy, possibly also goblet cell metaplasia Секреция IL-8 → эпителиально-мезенхимальный процесс IL-8 secretion → Epithelial-to-mesenchymal transition	Хроническое аллергическое воспаление, опухоль Chronic allergic inflammation, tumor
Индукция ангиогенеза Angiogenesis induction	Секреция про-ангиогенных факторов типа VEGF → рост опухоли Secretion of pro-angiogenic factors like VEGF → tumor growth Возможно, напротив, с ТК связаны меньшая васкуляризация и рост опухоли But also contracting findings, linking MC to less tumor vascularization and growth	Опухоль Tumor
Усиление воспаления Amplification of inflammation	Массивное высвобождение гистамина, лейкотриенов и TNFα в результате полной или частичной дегрануляции → воспаление, анафилаксия, повышение сосудистой проницаемости Massive release of histamine, leukotrienes and TNF α by means of full or piecemeal degranulation → Inflammation, ranging from local to systemic anaphylaxis, increased vascular permeability. Продукция эйкозаноидов (PGD₂ и LTC₄) после дегрануляции → повышение сосудистой проницаемости, рекруитмент лейкоцитов, продукция слизи Eicosanoid (PGD ₂ and LTC ₄) production after degranulation → Increased vascular permeability, leukocyte recruitment, mucus production. Продукция цитокинов IL-1-семейства и процессинг → активация различных иммунных и эндотелиальных клеток, секреция IL-4 → Th2 тип (Т-клетки), секреция IL-12, Th1/Th17 прайминг (при инфекции – дендритными клетками), переключение на секрецию IgE (В-клетками), продукция IL-13 IL-1 family cytokine production and processing → Activation of various immune cells and endothelial cells IL-4 secretion → Th2 skewing (T cells), IL-12 secretion, Th1/Th17 priming (DCs in early infection), switch to IgE secretion (B cells), IL-13 production (MCs)	Аллергия и Th2-тип воспаления, инфекция, интоксикация Allergy and Th2 inflammation, infection, intoxication
Нейрогенное воспаление Neurogenic inflammation	Стимуляция ТК С-фибрил вещества Р → дегрануляция ТК Stimulation of MCs by C-fiber substance P → Degranulation	Астма Asthma

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; DC (dendritic cell) – дендритная клетка; ECP (eosinophil cationic protein) – эозинофильный катионный белок; EMBP (eosinophil major basic protein) – основной эозинофильный белок; Lt C4 – лейкотриен C4; MCP (monocyte chemoattractant protein) – хемоаттрактантный белок моноцитов; NGF (nerve growth factor) – фактор роста нервов; NK (natural killer) – клетки-киллеры; PAF (platelet-activating factor) – фактор активации тромбоцитов; PGD₂ (prostaglandin D₂) – простагландин D₂; SCF (stem cell factor) – фактор стволовых клеток; TLR (Toll-like receptor) – Toll-подобный рецептор.

Note. CNS, Central nervous system; DC, dendritic cell; ECP, eosinophil cationic protein; EMBP, eosinophil major basic protein; LTC₄, leukotriene C₄; MCP, monocyte chemoattractant protein; NGF, nerve growth factor; NK, natural killer; PAF, platelet activating factor; PGD₂, prostaglandin D₂; SCF, stem cell factor; TLR, Toll like receptor.

ТК и эпизодического высвобождения медиаторов у больных появляется широкий спектр клинических проявлений. В случаях мутации в локусе гена *c-kit* происходит клональная пролиферация ТК (мастоцитоз) или опухолевая трансформация при мутации в кодоне 816 *c-kit* [15]. Мутация протоонкогена *c-kit* чаще всего встречается у взрослых, тогда как у детей обычно генные мутации связаны со спонтанными случаями цитокин-обусловленной гиперплазии ТК, мутациями гена *c-kit*, отличными от кодона 816, или с другими до сих пор неизвестными мутациями.

ТК расположены в местах, которые тесно взаимодействуют с внешней средой: в коже, легких и кишечнике. Их постоянно находят также в желудочно-кишечном тракте, где они участвуют в регуляции функции эпителия и эндотелия слизистой оболочки; во взаимодействии с нервной системой кишечника и в защитных реакциях против бактериальных, вирусных и паразитарных агентов [15]. Так, при обнаружении гельминтов, расположенные рядом с нервами ТК вызывают их стимуляцию, что приводит к перистальтике кишечника и регуляции проницаемости эпителия. В свою очередь, высвобождаемые из гранул ТК цитотоксические факторы вызывают рекрутирование других провоспалительных клеток и образование гранулемы вокруг паразита.

Интересно отметить, что в ткани пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), синдромом раздраженного кишечника, целиакией и пищевой аллергией обнаруживают гиперплазию и активацию ТК, где происходит их дегрануляция.

Другой важный компонент, стимулирующий дегрануляцию ТК, — это IgE. Связывание аллергена (антигена) с высокоаффинным FcR I рецептором IgE, экспрессируемых ТК, запускает механизм IgE-опосредованной реакции с высвобождением множества медиаторов (цитокины/хемокины, биогенные амины, TNF α , гистамин и т.п.) [4, 10, 11, 15].

Подобный механизм дегрануляции ТК и высвобождение из них липидных медиаторов, предположительно, имеет место также в патогенезе бронхиальной астмы. Установлено, что ТК инфильтрируют гладкую мускулатуру бронхов и альвеолярную паренхиму у детей и взрослых, особенно, имеющих частые обострения бронхиальной астмы, в том числе на фоне респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [4, 9, 10].

Роль IgE-индуцированной дегрануляции ТК при бронхиальной астме подтверждается эффек-

тивностью терапии моноклональным анти-IgE омализумабом, который связывается со свободным IgE и снижает экспрессию Fc ϵ RI на ТК и базофилах. Клинически это проявляется в снижении обострений и употребления лекарств у больных с atopической бронхиальной астмой [12].

Терапевтическая эффективность при использовании других биологических препаратов (меполизумаб, иматимаб) при рефрактерной бронхиальной астме также демонстрирует возможный механизм их действия, направленный, в том числе, на торможение активности ТК.

IgE-зависимая дегрануляция ТК, по всей вероятности, имеет место и при хронической крапивнице, что подтверждает хороший клинический ответ на омализумаб у больных, имеющих существенно более высокий уровень общего IgE в сыворотке (полные респондеры), чем нереспондеры [14]. У 20% пациентов с хронической крапивницей наблюдается физическая крапивница на такие триггеры, как давление, изменения температуры или солнечное облучение. Очень редко среди них встречается аутосомно-доминантная форма хронической крапивницы, вызванная мутацией в дерматансульфат-связывающем рецепторе на ТК, что сопровождается возникновением уртикарий после вибрации и давления на кожу вследствие дегрануляции ТК [5].

Напрямую дегрануляцию ТК могут вызвать также другие воспалительные медиаторы (нейропептиды, IgG, цитокины, хемокины, компоненты комплемента и т.п.), в дальнейшем стимулирующие их дифференцировку, пролиферацию и/или миграцию.

ТК находятся преимущественно ниже эпителиального слоя, они тесно связаны с кровеносными сосудами, дендритными клетками, близко расположены к лимфатическим сосудам и периферическим нервам.

Пол Эрлих был первым, кто обратил внимание на то, что ТК собираются вокруг кровеносных сосудов в опухолевой ткани. Он предположил, что эти клетки помогают реконструировать сосудистую сеть, способствуя доставке кислорода и питательных веществ (отсюда введенный им термин — *mastzellen* (питающие клетки)).

Связь между ТК и кровеносными сосудами способствует ускорению притока эффекторных клеток из кровотока в соседние ткани. Этот процесс облегчается за счет быстрой продукции ТК таких цитокиновых медиаторов, как TNF α и IL-1, активирующим эндотелий, липидные медиаторы и вызывающие вазодилатацию, а также ряда хемокинов, которые способствуют селек-

тивному привлечению (рекрутированию) иммунных эффекторных клеток. Продуцируемый ТК $TNF\alpha$ является фактором, влияющим на быстрое привлечение нейтрофилов в ткань. В свою очередь, ТК и эозинофилы взаимоусиливают активацию за счет растворимых медиаторов и тесного контакта друг с другом («эффекторная единица аллергии») [8, 10]. Также прямой контакт ТК с Т-клетками способствует быстрому высвобождению таких медиаторов, как $TNF\alpha$, IL-4, IL-6 или IL-8. Экспериментально установлено, что ТК мышей продуцируют антимикробные пептиды — кателицидины через Toll-подобные рецепторы и взаимодействие с врожденными иммунными клетками [10].

Зрелые ТК человека делят на две субпопуляции: 1) ТК_{TC}, которые экспрессируют сериновые протеазы — триптазу, химазу, карбоксипептидазу и катепсин, и преобладают в соединительной ткани и коже; 2) ТК_T, экспрессирующие только триптазу, — их больше в здоровой паренхиме легких и слизистой оболочке кишечника [15].

Механизмы действия каждой из этих подгрупп ТК отличаются. Так, активация ТК_T путем связывания с FcRI рецептором IgE приводит к классической IgE-опосредованной реакции гиперчувствительности. Напротив, ТК_{TC} экспрессируют связанный с G-белком рецептор MRGPRX2, который при активации менее интенсивно высвобождает гранулы, участвующие в развитии анафилактических реакций; MRGPRX2 может активироваться также эндогенными пептидами (вещество P, анафилатоксины C3a и C5a) и лекарственными средствами (ванкомицин, морфин, сульфаметоксазол) [15]. Активация MRGPRX2 имеет место и при хронической спонтанной крапивнице. Кроме того, высвобождаемая из ТК_{TC} химаза участвует в превращении ангиотензин I в ангиотензин II, тем самым способствуя ремоделированию сосудов при бронхиальной астме, атеросклерозе и аневризме аорты [15].

Установлено, что ТК легких и подслизистой оболочки кишечника содержат более высокую концентрацию триптазы, чем ТК кожи и слизистой оболочки кишечника [13]. Причем воспалительные цитокины (в том числе IL-4), могут изменять баланс ТК в легких в сторону преобладания ТК_{TC} у больных бронхиальной астмой [3]. Эти наблюдения предполагают степень пластичности и взаимопревращения между этими двумя подтипами ТК в зависимости от микросреды [15].

Важной особенностью ТК является экспрессия гена *c-kit* — рецептора протеинтирозинкиназы, мутация которого может вызвать их кло-

нальную пролиферацию и является ключевым фактором в патогенезе мастоцитоза [7].

В раннем детстве соматически активирующие мутации в гене *kit* предшественников ТК могут быть причиной доброкачественного заболевания — мастоцитоза кожи. Однако в более позднем возрасте мутации гена *c-kit* проявляются в накоплении предшественников ТК в костном мозге, а не в коже, что связано с развитием системного заболевания и его более агрессивным течением [15].

ТК играют ведущую роль в патофизиологии так называемого первичного синдрома активации ТК (mast cell activation syndromes), который включает системный мастоцитоз (СМ), клональное заболевание, связанное с мутацией гена *c-kit*; синдром активации клональных ТК, который ассоциирован с аналогичной мутацией *c-kit* и/или экспрессией CD25, но при отсутствии других критериев диагностики СМ; врожденную α -триптаземию, связанную с увеличением числа копий гена *TPSAB1*, кодирующего α -триптазу; и идиопатический синдром активации ТК, при котором не удается идентифицировать ни триггеров, ни мутаций (табл. 2) [15].

Первичные нарушения ТК

К первичным нарушениям ТК относят две группы заболеваний: СМ и синдром первичной активации ТК (табл. 2) [15].

Мастоцитоз считается редкой патологией (возможно, из-за гиподиагностики в том числе), которая может поражать детей и взрослых. У взрослых мастоцитоз почти всегда — системное заболевание, которое характеризуется хроническим течением, с многообразными симптомами со стороны кожи (зуд, шелушение, гиперемия), желудочно-кишечного тракта (колики, диарея, диспепсия), костей (остеопороз, боль), а также другими проявлениями (усталость, головная боль, проблемы с памятью) и высоким риском развития анафилаксии. У детей симптомы, как правило, ограничиваются кожей, и заболевание претерпевает своеобразное спонтанное разрешение до зрелого возраста.

СМ — клональное новообразование из ТК, вызываемое мутацией в ДНК ТК, кодирующей *c-kit*, рецептор протеинтирозинкиназы, активация которой может не только способствовать пролиферации и выживанию ТК, но и их дегрануляции.

Синдром первичной активации ТК связан с аналогичными мутациями *c-kit* и/или aberrантной экспрессией CD25, но для него не характерны критерии диагностики СМ на основе

ТАБЛИЦА 2. ПЕРВИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТК [4]

TABLE 2. PRIMARY MAST CELL DISORDERS [4]

Мастоцитоз Mastocytosis Клональная пролиферация ТК, редкие, спорадические, активирующие мутации генов Clonal MC proliferation, rare, sporadic, activating gene mutations		
Подтипы Subtypes	Системный (поражение костного мозга) – часто встречается у взрослых, редко у детей Systemic (bone marrow involvement) common in adults, rare in children	Кожный (обычно без вовлечения костного мозга) – чаще встречается у детей, чем у взрослых, в виде диффузного процесса (пигментная крапивница) или одиночной мастоцитомы Cutaneous (usually without bone marrow involvement) more common in children than adults diffuse, multicentric (urticaria pigmentosa), solitary (mastocytoma)
Гистология Histology	Мультифокальные, плотные инфильтраты ТК (≥ 15 тучных клеток в агрегатах) в костном мозге и/или других внекожных органах Multifocal, dense infiltrates of MC (≥15 mast cells in aggregates) in bone marrow and/or other extracutaneous organs ТК могут иметь атипичную морфологию, например, веретенообразную; экспрессия CD2/CD25 или при более агрессивной форме – недифференцированный фенотип MC may have atypical morphology, for example, spindle-shape, CD2/CD25 expression or in more aggressive forms an undifferentiated phenotype	
Клиническая форма Clinical course	Варьируется от индолентной до злокачественной (острый или хронический лейкоз) Ranges from indolent to malignant (acute or chronic leukemia)	Индолентный, начинается в младенчестве, обычно регрессирует до полового созревания Indolent, starts in infancy, usually regresses before puberty
Клинические признаки Clinical features	Флешинг, боль в животе, диарея, мышечные боли, переломы, неврологические и психиатрические симптомы, гипотензия / анафилаксия, со злокачественными новообразованиями: лихорадка, потеря веса, гепатоспленомегалия Flushing, abdominal pain, diarrhea, muscle aches and pains, fractures, neurological and psychiatric symptoms, hypotension/anaphylaxis with malignancy: fevers, weight loss, hepatosplenomegaly	Флешинг, крапивница, ангионевротический отек, кожные симптомы реже Flushing, urticaria, angioedema, non-cutaneous symptoms less common
Генетика Genetics	Спорадическая активирующая мутация <i>c-kit</i> D816V у 90%, могут быть дополнительные мутации в PDGFRA/B, TET2, H-PAH Sporadic D816V activating <i>c-kit</i> mutation in 90%, may have additional mutations in PDGFRA/B, TET2, N-RAS	Спорадическая активирующая мутация <i>c-kit</i> D816V в 20-40% случаев, другие активирующие мутации <i>c-kit</i> – в 60% Sporadic D816V activating <i>c-kit</i> mutation in 20%-40%, other activating <i>c-kit</i> mutations in 60%MC
Уровень триптазы в сыворотке крови Tryptase	> 20 нг/мл > 20 ng/mL	< 20 нг/мл < 20 ng/mL

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Терапия Potential therapies	Антигистаминные препараты второго поколения, ранитидин, стабилизаторы ТК (кромогликат, кетотифен), кортикостероиды, иматиниб, только если нет мутации D816V, мидостаурин (ингибитор протеинкиназы), химиотерапия при лейкемии Second- or third-generation antihistamines, ranitidine, mast cell stabilizers (cromoglycate, ketotifen), corticosteroids, imatinib only if no D816V mutation, midostaurin (protein kinase inhibitor), chemotherapy for leukemia	Обычно достаточно антигистаминных препаратов второго поколения Second- or third-generation antihistamines usually suffice
Синдром активации тучных клеток Mast cell activation syndromes		
	Чрезмерная активность ТК без клональной пролиферации или явных вторичных триггеров; α-триптаземия (является распространенным аутосомно-доминантным состоянием, встречающимся в подгруппе пациентов) Excessive mast cell activity without clonal proliferation or obvious secondary triggers; α-tryptasemia is a common autosomal dominant condition occurring in a subset of patients	
Подтип Subtypes	α-триптаземия (до 5% от общей численности населения) α-tryptasemia (up to 5% of general population)	Идиопатический (нет доказательств мастоцитоза, α-триптаземии или вторичных причин) Idiopathic (no evidence of mastocytosis, α-tryptasemia, or secondary cause)
Гистология Histology	Может быть повышено количество ТК, особенно, в желудочно-кишечном тракте, но они не образуют агрегатов; может быть повышен уровень эозинофилов May have increased number of MC, particularly in GI tract, but do not form aggregates, may be associated with increased eosinophils	Нет агрегатов ТК No MC aggregates
Клиническое течение Clinical course	Переменное, может зависеть от степени репликации генов, других генетических или экологических кофакторов Variable, may depend on degree of gene replication, other genetic or environmental cofactors	Сходные с α-триптаземией Similar to α-tryptasemia
Клинические признаки Clinical features	Приливы крови, крапивница, ангионевротический отек, боль в животе, диарея, но есть боли и боли в слизистых и мышцах, головные боли, гипермобильные суставы, постортостатическая тахикардия, неврологические и психиатрические симптомы. Оценка родителей и братьев и сестер Flushing, urticaria, angioedema, abdominal pain, diarrhea, but have mucous and blood muscle aches and pains, headaches, hypermobile joints, POTS, neurological and psychiatric symptoms assess parents and siblings	Сходные с α-триптаземией Similar to α-tryptasemia
Генетика Genetics	Аллельная репликация гена <i>TPSAB1</i> обычно аутосомно-доминантная Allelic <i>TPSAB1</i> gene replication usually autosomal dominant	No defined genetic cause Не определена генетическая причина

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Базальная триптаза МС Basal MC tryptase	$\geq 8,0$ нг/мл ≥ 8.0 ng/mL	Нет единого мнения относительно концентраций триптазы МС, гистамина или простагландина No consensus regarding MC tryptase, histamine, or prostaglandin concentrations
Возможные методы лечения Potential therapies	Антигистаминные препараты второго или третьего поколения, ранитидин, стабилизаторы тучных клеток (кромогликат/кетотифен), диетические манипуляции, иматиниб обычно неэффективен Second- or third-generation antihistamines, ranitidine, mast cell stabilizers (cromoglycate/ketotifen), dietary manipulation, imatinib typically ineffective	Как при α -триптаземии As for α -tryptasemia

ТАБЛИЦА 3. КЛАССИФИКАЦИЯ МАСТОЦИТОЗА (ВОЗ, 2016) [16]

TABLE 3. CLASSIFICATION OF MASTOCYTOSIS (WHO, 2016) [16]

Кожный мастоцитоз: Cutaneous mastocytosis:
Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз = пигментная крапивница Maculopapular cutaneous mastocytosis = urticaria pigmentosa Диффузный кожный мастоцитоз Diffuse cutaneous mastocytosis Мастоцитомы кожи Mastocytoma of skin
Системный мастоцитоз (СМ): Systemic mastocytosis (SM):
Индолентный СМ Indolent SM Тлеющий СМ Smoldering SM СМ с ассоциированными гематологическим новообразованием SM with associated hematologic neoplasm Агрессивный СМ Aggressive SM Лейкемия тучных клеток Mast cell leukemia
Саркома тучных клеток Mast cell sarcoma

рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 3) [6].

СМ с активирующими мутациями *c-kit* в ТК костного мозга редко встречается у детей. Более 80% взрослых пациентов с СМ и около 30% случаев кожного мастоцитоза у детей имеют точечную мутацию, приводящую к замене аспарагиновой кислоты на валин в кодоне 816 (D816V). В остальных случаях наблюдаются различные мутации, затрагивающие внеклеточную, юкстамембранную или каталитическую области [7, 14].

Клиническое течение СМ варьирует от индолентного до злокачественных форм заболевания

(острый или хронический лейкоз ТК, саркома ТК) [6].

Диагноз «СМ» устанавливают на основании обнаружения в костном мозге и других тканях плотных инфильтратов из ТК, состоящих как минимум из 15 таких клеток. Согласно рекомендации ВОЗ для диагностики СМ необходимо наличие у больного среди одного главного и четырех второстепенных критериев — одного главного и одного дополнительного или трех дополнительных критериев (табл. 3-5) [6, 16].

Обычно исследование костного мозга не рекомендуется проводить пациентам, у кото-

ТАБЛИЦА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СМ

TABLE 4. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR SM

Главный критерий Major criterion	Множественные конгломераты из ТК (≥ 15) в костном мозге и/или в других органах Multifocal, dense infiltrates of MCs (≥ 15 mast cells in aggregates) detected in sections of bone marrow and/or other extracutaneous organs
Дополнительные критерии Minor criteria	> 25% ТК атипичны в костном мозге > 25% abnormal MCs presence in the bone marrow Мутация <i>kit D816V</i> в крови или костном мозге или в других органах Detection of an activating point mutation at codon 816 of KIT in bone marrow, blood or other extracutaneous organ Уровень триптазы более 20 нг/мл в периферической крови Serum total tryptase level > 20 ng/mL
В-признаки (инфильтрация ТК или фиброз органа без нарушения функции органа) B signs (infiltration of MC or fibrosis of an organ without impairing organ function)	> 30% ТК в костном мозге и/или уровень триптазы в крови >200 нг/мл > 30% infiltration of cellularity by mast cells and/or serum total tryptase level > 200 ng/mL Экспрессия CD25 и/или CD2 ТК в костном мозге Express CD25 with/without CD2 in bone marrow Признаки дисплазии или миелопролиферации не ТК, однако недостаточные для верификации гематологического заболевания не ТК (показатели крови в пределах нормы) Signs of dysplasia or myeloproliferation, in non-mast cell lineage(s), but insufficient criteria for definitive diagnosis of an associated hematological neoplasm, with normal or only slightly abnormal blood counts Гепатомегалия без нарушения функции печени и/или спленомегалия без гиперспленизма, и/или лимфаденопатия Hepatomegaly without impairment of liver function, palpable splenomegaly without hypersplenism, and/or lymphadenopathy on palpation or imaging
С-признаки (инфильтрация ТК, приводящая к дисфункции органа) C-signs (infiltration of MC leading to organ dysfunction)	Цитопения (гемоглобин < 100 г/л, нейтрофилы < $1,0 \times 10^9$/л, тромбоциты < 100×10^9/л), без признаков неоплазии не ТК Bone marrow dysfunction caused by neoplastic mast cell infiltration, manifested by ≥ 1 cytopenia(s) (ANC < 1.0×10^9/L, Hgb < 10 g/dL, and/or platelet count < 100×10^9/L) Гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия Hepatomegaly with impairment of liver function, ascites and/or portal hypertension Остеопения/остеолиз Osteopenia / osteolytic lesions Спленомегалия с гиперспленизмом Splenomegaly with hypersplenism Мальабсорбция, сопровождаемая потерей веса в связи с инфильтрацией желудочно-кишечного тракта ТК Malabsorption with weight loss due to gastrointestinal mast cell infiltrates

ТАБЛИЦА 5. КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ МАСТОЦИТОЗЕ

TABLE 5. CRITERIA FOR DETECTING SKIN LESIONS IN MASTOCYTOSIS

Основной критерий Major criterion	Типичные проявления мастоцитоза и/или атипичные проявления в сочетании с положительным симптомом Дарье Typical manifestations of mastocytosis and/or atypical manifestations in combination with a positive Darrieus symptom
Малый критерий Minor criteria	Увеличение числа ТК в пораженных участках Increase in the number of MCs in the affected areas Активация/мутация c-kit в пораженных участках Activation/mutation of c-kit in affected areas

рых уровень триптазы в сыворотке крови менее 20 нг/мл (или 11,5 нг/мл у пациентов с тяжелой анафилаксией), хотя ее нормальное содержание не исключает диагноз СМ. Однако все взрослые пациенты, имеющие в анамнезе эпизод анафилаксии на укус перепончатокрылых насекомых, должны быть обследованы на СМ, даже если у них нет кожных проявлений и базальный уровень триптазы нормальный [10, 16]. Такой риск развития анафилаксии у детей очень низкий. По различным данным, частота встречаемости первичного синдрома клональных ТК при аллергии на яд насекомых варьирует от 7 до 94%, но выше у пациентов, имеющих в анамнезе гипотензию и обморок после укуса перепончатокрылых насекомых [15].

В диагностические критерии СМ включены также так называемые В-признаки (инфильтрация ТК или фиброз органа без нарушения функции органа) или С-признаки (инфильтрация ТК, приводящая к дисфункции органа) заболевания [6].

Агрессивное течение заболевания (рак), как правило, у больных сопровождается лихорадкой, потерей веса, цитопенией, болью в костях и гепатоспленомегалией (С-критерии). В таких случаях уровень триптазы в сыворотке крови может достигать > 200 нг/мл.

Мастоцитоз у детей обычно начинается у детей первых лет жизни, чаще поражается только кожа (кожный мастоцитоз), в биопсии костного мозга отсутствуют ТК и нет других диагностических критериев СМ. При этом сыпь полиморфная, разных размеров и формы.

Обычно в первые 3-4 года после начала заболевания у таких детей отмечаются зуд кожи, флешинг, могут быть даже буллезные высыпания.

В дальнейшем у всех таких детей и у 2/3 взрослых поражение кожи, традиционно называемое пигментной крапивницей (макуло-папулезный кожный мастоцитоз), проявляется в виде краснокоричневых пятен или слегка приподнятых папул различных размеров, а также бляшек и волдырей.

Важной клинической особенностью кожного мастоцитоза у детей является положительный признак Дарье, который лучше всего выявляют путем механического раздражения (например шпателем) пораженного очага кожи около 5 раз. В результате через несколько минут развивается реакция в виде отежной эритемы кожи, усиления зуда и даже появления пузырей.

Признак Дарье отличается от дермографизма тем, что не влияет на окружающую неповрежденную кожу и является специфическим диагностическим признаком именно мастоцитоза (табл. 5).

В редких случаях у таких больных укусы насекомых, физические факторы (например, изменения температуры во время купания или плавания) или прием лекарств (нестероидные противовоспалительные препараты, опиаты, миорелаксанты) могут провоцировать развитие гипотензии.

У детей заболевание, как правило, ограничивается кожей и симптомы часто бывают слабо выраженными. В то же время мастоцитоз у взрослых почти всегда является системным заболеванием, сопровождается повышенным риском развития анафилаксии, остеопороза и других осложнений. В таблице 6 приведены отличительные особенности течения мастоцитоза у детей и взрослых [6].

Синдром первичной активации ТК, включая α -триптаземию

Синдром активации ТК характеризуется чрезмерным высвобождением содержимого гранул ТК без признаков клональной пролиферации, что во многих случаях может быть следствием удвоения аллельного гена, особенно гена α -триптазы *TPSAB1* [16].

Синдром активации ТК описан относительно недавно. Его диагностируют у больных после исключения мастоцитоза и вторичных причин аллергии на основании клинических особенностей и повышения уровня триптазы в сыворотке крови (содержание гистамина и простагландинов также могут быть повышено) [15, 16]. В клинической практике синдром активации ТК всегда

ТАБЛИЦА 6. СРАВНЕНИЕ МАСТОЦИТОЗА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ [6]

TABLE 6. COMPARISON OF PEDIATRIC AND ADULT MASTOCYTOSIS [6]

Категория болезни Typical disease category	Мастоцитоз у детей Pediatric mastocytosis	Мастоцитоз у взрослых Adult mastocytosis
	Мастоцитоз кожи Cutaneous mastocytosis	Системный мастоцитоз Systemic mastocytosis
Мутация <i>kit</i> D816V <i>kit</i> D816V mutation	20-30%	> 90%
Повреждение кожи Skin lesions	Всегда присутствует Always present	Присутствует примерно в 2/3 случаев Present in around 2/3
Типичный уровень триптазы (нг/мл) Typical tryptase level (ng/ml)	< 11,4 (нормальный) < 11.4 (normal)	> 20, но может быть нормальным > 20, but may be normal
Типичное течение болезни Typical course of the disease	Разрешение в 3/4 случаев в пубертантном возрасте Resolution in 3/4 around puberty	Хроническое течение Chronic
Симптомы Symptoms	Обычно ограничивается кожей и поддается лечению с помощью ингибиторов медиаторов ТК Typically limited to the skin and manageable by anti-MC mediator treatment	Очень неоднородные, могут быть тяжелыми и трудно поддающимся контролю Very heterogeneous, and may be severe and difficult to control
Внекожные проявления Extracutaneous manifestations	Редко, но могут встречаться гастроинтестинальные симптомы Rare, but GI-symptoms may be encountered	Часто, в том числе остеопороз Frequent, including osteoporosis
Риск анафилаксии Risk for anaphylaxis	Низкий (1-9%) Low (1-9%)	Высокий (35-50%) High (35-50%)
Прогрессирующее / агрессивное заболевание Advanced / aggressive disease	Чрезвычайно редко Exceedingly rare	У 5-10% пациентов 5-10% of patients

следует иметь в виду при развитии у больных анафилаксии с вовлечением двух органов и систем, особенно, после укуса перепончатокрылых насекомых [15].

Семейная триптаземия

Наследственная α -триптаземия — генетическое заболевание, которое возникает в результате увеличения числа копий *TPSAB1*, кодирующего α -триптазу, и характеризуется повышением базального уровня триптазы (> 8 нг/мл). У таких больных в анамнезе отмечаются эпизоды гастроинтестинальных и неврологических нарушений, изменения со стороны соединительной ткани, многие из них сообщают о симптомах, связанных с активацией ТК (таких как хроническая спонтанная крапивница и, реже, аллергическая астма).

Установлено, что 29% людей (до 45% среди белых европейцев) не экспрессируют гены α -триптазы, а 5% имеют аллельные дупликации гена *TPSAB1*, унаследованные по аутосомно-доминантному типу [15]. Трипликации и даже квинтпликации гена встречаются реже и в таких случаях у больных обнаруживают более тяжелое течение заболевания при высокой концентрации триптазы в сыворотке крови [15].

При репликации гена *TPSAB1* у детей и взрослых, напротив, сывороточный уровень триптазы составляет $\geq 8,0$ нг/мл, однако клинические признаки указывают на синдром активации ТК (флешинг, ангионевротический отек, боль в животе, диарея и пищевая непереносимость, гипермобильность суставов, системная реакция на яд

перепончатокрылых, эпизоды гипотензии и вегетативной дисфункции) [15].

У некоторых больных может встречаться аутосомно-доминантное течение α -триптаземии. Клинически это проявляется как вибрационная крапивница на фоне желудочно-кишечной, скелетно-мышечной, вегетативной дисфункций и атопическими заболеваниями. Вибрационную крапивницу (аутосомно-доминантное заболевание) связывают с усилением функциональной мутации в адгезивном G-белковом рецепторе E2, а аутосомно-доминантный ауто-воспалительный синдром при холодовой крапивнице, которая обычно сопровождается зудящей/жгучей сыпью после воздействия холода, объясняют активацией ТК и участием IL-1 [5].

Диагноз «идиопатический синдром активации ТК» ставят в случаях, когда у больного не удается идентифицировать триггеры или мутации генов.

Вторичные нарушения ТК (исключая немедленную IgE-опосредованную гиперчувствительность)

Вторичная дисфункция ТК плохо изучена [15]. Возможно, в дальнейшем такие наруше-

ния ТК будут диагностированы как первичные в виде, например, α -триптаземии и ADGRE2-ассоциированной вибрационной крапивницы.

По последним данным, дегрануляция ТК играет также важную роль в патогенезе гипоксических инсультов у новорожденных и детей, патологии глаз (ретинопатия недоношенных), головного мозга (гипоксическая ишемическая энцефалопатия, легких (бронхо-легочная дисплазия) и кровообращения (синдром внезапной детской смерти) [15].

Таким образом, ТК способны реагировать на различные стимулы, в том числе не связанные с IgE, что подтверждает их важную роль при физиологических и патологических состояниях у человека. Определению уровня триптазы (особенно в динамике) следует уделить больше внимания в практике клиницистов. Трудности в интерпретации результатов возникают в случаях, когда ее концентрация остается в пределах нормы (до 11,4 нг/мл), а клинически, возможно, у пациента имеет место мастоцитоз или синдромы активации ТК.

Список литературы / References

1. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 2, pp. 349-55.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., Bloomfield C.D., Cazzola M., Vardiman J.W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, Vol. 127, no. 20, pp. 2391-2405.
3. Balzar S., Chu H.W., Strand M., Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, Vol. 171, no. 5, pp. 431-439.
4. Bischoff S. Mast cells in gastrointestinal disorders. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, Vol. 778, pp. 139-145.
5. Boyden S.E., Desai A., Cruse G., Young M.L., Bolan H.C., Scott L.M., Eisch A.R., Long R.D., Lee C.C., Satorius C.L., Pakstis A.J., Olivera A., Mullikin J.C., Chouery E., Mégarbané A., Medlej-Hashim M., Kidd K.K., Kastner D.L., Metcalfe D.D., Komarow H.D. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N. Engl. J. Med.*, 2016, Vol. 374, pp. 656-663.
6. Broesby-Olsen S. Mastocytosis: urticaria pigmentosa and mastocytosis in the skin. *Global Atlas of Skin Allergy*, 2019, pp. 177-179.
7. Cruse G., Metcalfe D., Olivera A. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2014, Vol. 34, no. 2, pp. 219-237.
8. Elishmereni M., Bachelet I., Nissim Ben-Efraim A., Mankuta D., Levi-Schaffer F. Interacting mast cells and eosinophils acquire an enhanced activation state *in vitro*. *Allergy*, 2013, Vol. 68, pp. 171-179.
9. Marshall J., Portales-Cervantes L., Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 17, 4241. doi: 10.3390/ijms20174241.
10. Maurer M., Köberle M., Metz M., Biedermann T. Mast cells: Promoters of health and modulators of disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 144, no. 4S, pp. S1-S3.
11. Metcalfe D.D., Peavy R.D., Gilfillan A.M. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 124, no. 4, pp. 639-646.
12. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, no. 1, CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
13. Theoharides T., Valent P., Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, no. 2, pp. 163-172.

14. Weller K., Ohanyan T., Hawro T., Ellrich A., Sussman G., Koplowitz J., Gimenez-Arnau A.M., Peveling-Oberhag A., Staubach P., Metz M., Maurer M. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy*, 2018, Vol. 73, no. 12, pp. 2406-2408.
15. Wilcock A., Bahri R., Bulfone-Paus S., Arkwright P. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy*, 2019, Vol. 74, no. 1, pp. 53-63.
16. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2015, Vol. 2015, pp. 98-105.

Автор:

Мачарадзе Д.Ш. — д.м.н., профессор факультета непрерывного медицинского образования, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Author:

Macharadze D.Sh., PhD, MD (Medicine), Professor, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.12.2020

Принята к печати 10.01.2021

Received 29.12.2020

Accepted 10.01.2021

Роль кромонов в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей

Н.А. Геппе, И.В. Озерская

По данным эпидемиологических исследований от 15 до 25% детей страдают аллергическими заболеваниями, среди которых наиболее распространены **аллергический ринит (АР)** и **бронхиальная астма (БА)** [1, 2]. В последнее время отмечается увеличение частоты **сочетания БА и АР** [3].

АР рассматривают как фактор риска развития БА, а точнее как раннюю стадию единого аллергического заболевания дыхательных путей. Такая концепция основана на сходстве патофизиологических механизмов развития БА и АР. Воспаление слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей имеет сходные черты в виде инфильтрации эозинофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами и моноцитами [3, 4].

Среди возможных механизмов, провоцирующих развитие БА при АР, выделяют назобронхиальный рефлекс, персистенцию риновирусов, блокаду дыхания через нос, способствующую проникновению аллергенов в нижние дыхательные пути [3].

Кроме того доказано, что АР ухудшает течение БА – при таком сочетании БА протекает тяжелее и чаще приводит к госпитализации [3, 4].

Согласно существующим национальным и международным рекомендациям **лечение БА и АР** у детей должно быть комплексным и включать наряду с фармакотерапией элиминацию аллергенов и неспецифических триггеров, специфическую иммунотерапию, обучение детей и родителей. Основой медикаментозного лечения служит базисная противовоспалительная терапия, позволяющая купировать воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей, при этом необходимо эффективное воздействие как на верхние, так и на нижние дыхательные пути. Терапия БА и АР направлена на предотвращение обострений заболеваний, поддержание нормального уровня активности ребенка, улучшение качества жизни, предотвращение развития тяжелых форм БА и АР [3–6]. Оптимальное лечение АР приводит к улучшению течения БА, а своевременное и рациональное лечение АР может предотвратить развитие БА [3, 4].

Кафедра детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.
Наталья Анатольевна Геппе – профессор, зав. кафедрой.
Ирина Владимировна Озерская – клинический ординатор кафедры.

Кромоны

Кромоны на протяжении длительного времени использовались в качестве противовоспалительной терапии БА и АР. Однако в последнее время появилась тенденция к замещению их ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) даже при лечении легких форм заболеваний. Тем не менее кромоны остаются в педиатрической практике в программах терапии БА и АР благодаря их эффективности и доказанной безопасности, при этом и сейчас появляются новые данные о механизмах их действия.

К кромонам относятся препараты **кромоглицево́й кислоты** (кромогликат натрия) и **недокромила натрия**. Препараты кромоглицево́й кислоты выпускаются в виде назальных спреев и ингаляционных форм – дозированных аэрозольных ингаляторов и раствора для ингаляций через небулайзер. Препараты недокромила натрия также выпускаются в виде назального спрея и дозированного аэрозольного ингалятора.

Кромоны применяют у детей старше 2 лет 4 раза в сутки. У детей раннего возраста возможны ингаляции кромонов с помощью спейсера или небулайзера с использованием лицевой маски. При наличии у больного бронхиальной обструкции для повышения биодоступности кромонов рекомендуется перед их применением назначить 1–2 дозы β_2 -агониста быстрого действия. При сохраняющихся приступах или бронхообструкции по данным спирометрии эффективным может быть назначение комбинированных препаратов – кромогликат натрия + β_2 -агонист [6].

Клинический эффект кромонов может проявляться уже через 2 нед применения, однако для более стабильного и выраженного результата необходимо проводить терапию не менее 6–8 нед. Продолжительность курса зависит от клинической картины заболевания и варьирует от 2 до 6 мес. Длительное применение кромонов позволяет поддерживать устойчивую ремиссию [1, 6].

Кромоны обладают уникальным профилем **безопасности**, они практически лишены нежелательных эффектов (НЭ). В связи с тем, что препараты этой группы практически не всасываются через слизистые оболочки и не оказывают системного действия, НЭ возникают редко, носят местный характер и выражены незначительно [4]. При применении кромонов возможно раздражение верхних дыхательных путей, кашель, кратковременные явления бронхоспазма; при использовании недокромила натрия в единичных слу-

чаях отмечен неприятный привкус во рту, тошнота [7]. В настоящее время кромоны являются одними из самых безопасных препаратов, применяемых при БА и АР [1, 8, 9].

Механизм действия кромонов

Кромоны являются стабилизаторами мембран тучных клеток, хотя тонкие механизмы их действия до конца не изучены. Они оказывают специфическое противовоспалительное действие и влияют как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа [4, 6].

Кромоны ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ из тучных клеток, альвеолярных макрофагов, эозинофилов и других клеток, участвующих в воспалительной реакции бронхов и слизистой оболочки носа [1, 3, 7]. На фоне использования кромогликата натрия снижается количество эозинофилов в слизистой оболочке бронхов и в бронхиальных смывах, а также уменьшается степень бронхиальной гиперреактивности (Балаболкин И.И., 1997).

Кромоны способны тормозить вход ионов кальция в клетки и блокировать хлорные каналы в мембранах тучных клеток [1, 4]. Также было показано, что кромогликат натрия подавляет активацию эозинофилов, аккумуляцию Т-лимфоцитов и эозинофилов, ингибирует синтез интерлейкина-5 периферическими мононуклеарами, подавляет возбуждение чувствительных нервных С-волокон, угнетает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), ингибирует индуцированный интерлейкином-4 синтез иммуноглобулинов класса Е [1, 4, 10, 11].

Торможение секреции провоспалительных медиаторов тучными клетками, эозинофилами и базофилами осуществляется посредством ингибирования фосфодиэстеразы, накопления циклического аденозинмонофосфата и блокирования поступления кальция в клетку. Кроме того, кромогликат натрия способен блокировать рецепторы, специфичные для медиаторов воспаления [1, 8, 12]. В присутствии кромогликата натрия продукция лейкотриена C_4 в культуре клеток снижалась за счет подавления экспрессии мРНК и активности синтазы лейкотриена C_4 [13].

Острая респираторная вирусная инфекция является одной из самых частых причин обострения БА у детей [6], а в последнее время все больше появляется данных о возможной **противовирусной активности** кромогликата натрия. В 2002 г. было сообщено о противовирусном эффекте кромогликата натрия в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Обработка кромогликатом натрия клеток во время или после адсорбции вируса значительно снижала частоту инфицирования клеток. При интраназальном введении кромогликата натрия достоверно подавлял инфицирование мышей вирусом мышиного гриппа. В недавно проведенном исследовании было показано, что кромогликат натрия также подавляет размножение респираторно-синцитиального вируса в легких у мышей. В исследовании *in vivo* кромогликат натрия значительно снижал экспрессию ICAM-1 – рецептора риновирусов [12, 14].

Противовирусная активность кромогликата натрия может быть связана с его структурой, напоминающей структуру флавоноидов, которые способны к неспецифической абсорбции вирусов и ингибированию нейраминидазы вируса гриппа. Несмотря на то что к настоящему времени предложено множество возможных механизмов противовирусного действия кромогликата натрия, точный механизм пока не выяснен [12, 14]. Между тем в клинических исследованиях было показано, что ингаляционное или интраназальное назначение кромогликата натрия оказывает положительное действие при лечении острой респираторной вирусной инфекции у детей [14].

Кроме противовирусного эффекта, у кромогликата натрия выявлена способность подавлять рост хламидий, которые также могут вызывать обострения БА [15].

Место кромонов в лечении детей с АР и БА

Кромоны играют важную роль в лечении АР и БА у детей [1, 3].

В международной программе ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), разработанной под эгидой Всемирной организации здравоохранения, отмечено, что кромоны являются эффективными препаратами **для лечения и профилактики АР** [4]. Кромоны наиболее эффективны при легких и умеренно выраженных проявлениях АР [1]. При сезонном АР кромоны назначаются за 2–4 нед до периода поллинииции, а при легком круглогодичном АР эти препараты должны использоваться постоянно [3, 4].

В руководстве GINA (Global Initiative for Asthma, 2002) роль кромонов в лечении БА была существенно ограничена: данные препараты были рекомендованы лишь для контроля легкой персистирующей БА и для профилактики бронхоспазма (при физической нагрузке, вдыхании холодного воздуха и раздражающих веществ), а в пересмотре GINA 2006 г. кромогликат натрия был практически исключен из программ лечения взрослых пациентов. Однако к настоящему времени роль кромонов в лечении больных БА окончательно не выяснена.

В соответствии с Национальной программой “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики” (2006, 2008) предлагается соблюдать ступенчатый подход в терапии БА, а кромоны рекомендованы для лечения детей, страдающих **легкой БА** (1-я и 2-я ступень) [6]. Длительное непрерывное применение кромонов уменьшает бронхиальную гиперреактивность, интенсивность и частоту приступов БА, снижает потребность в бронхолитиках и ИГКС, позволяя поддерживать устойчивую ремиссию болезни [1, 6, 7, 10].

Подходы к лечению тяжелой и среднетяжелой БА как у детей, так и у взрослых четко отражены в международных руководствах, однако тактика лечения **легкой персистирующей БА** остается недостаточно ясной. Новейшие данные свидетельствуют о том, что легкую БА нельзя считать доброкачественным состоянием, как полагали ранее, и не-

обходимо своевременно назначать лечение, чтобы контролировать заболевание и предотвратить его прогрессирование. Это подтверждается данными гистологических и клинических исследований, которые связывают необратимые морфологические и функциональные изменения дыхательных путей с персистирующим воспалением [16]. В отличие от тяжелой и среднетяжелой БА, когда регулярная терапия ИГКС является терапией выбора, четкие рекомендации по лечению больных легкой персистирующей БА еще не разработаны. Больным легкой БА без тяжелых обострений может понадобиться лишь минимальная терапия для поддержания контроля над болезнью [17].

Было опровергнуто мнение о том, что отсрочка с назначением ИГКС приводит к возникновению необратимой обструкции у больных БА. В долгосрочном исследовании было показано, что ступенчатый подход к терапии БА (терапию начинали с кромонов, а при неэффективном контроле БА переходили на ИГКС) приводит к улучшению функции легких, а не к ухудшению ее. Не было выявлено данных, подтверждающих, что отсрочка начала терапии ИГКС приводит к ухудшению функции легких или к клиническому ухудшению. Однако отсрочка назначения кромонов у больных, которые получали только терапию бронходилататорами, сопровождалась ухудшением функции легких и клинических исходов, что еще раз подтверждает необходимость назначения противовоспалительной терапии при БА любой степени тяжести [18].

Несмотря на то что кромоны традиционно используются для лечения легкой и среднетяжелой БА у детей, **добавление кромонов к терапии ИГКС** при тяжелой БА также оказывает положительный эффект. Об этом свидетельствуют результаты проведенного в Японии рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования с участием 251 больного. Показатели пиковой скорости выдоха у больных атопической БА, получавших наряду с высокими дозами ИГКС (1600 мг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат) кромогликат натрия через небулайзер 3–4 раза в день, значительно улучшились по сравнению с аналогичной группой больных, получавших вместо кромогликата натрия плацебо. Использование кромонов в дополнение к ИГКС эффективно даже у больных тяжелой атопической БА и позволяет лучше контролировать заболевание, а также избежать назначения пероральных глюкокортикостероидов [19]. Подобные результаты были получены и в другом исследовании, где добавление к терапии кромогликата натрия позволило улучшить показатели пиковой скорости выдоха у детей с тяжелой БА, которые нуждались в высоких дозах ИГКС и пероральных глюкокортикостероидов [20].

Одним из важных показаний к применению кромонов у детей служит **предотвращение бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой** (БФН). Участие в активных играх и поддержание физической активности очень важно не только для нормального роста и развития ребенка, но и для успешного лечения БА и АР. Между тем физическая нагрузка является частым и мощным провоцирующим фак-

тором для развития симптомов БА. БФН встречается с частотой до 90% среди больных БА и до 40% среди больных АР. В типичных случаях бронхоспазм возникает после 10–15 мин физической активности, достигая максимума через 8–15 мин после окончания нагрузки, и проходит в среднем через 60 мин. Кромогликат натрия и недокромил натрия высокоэффективны для предотвращения БФН и сопоставимы по выраженности эффекта [21–23].

Поскольку БФН в основном вызывается выбросом медиаторов тучных клеток, то стабилизаторы мембран тучных клеток в этих ситуациях оказывают патогенетически направленное действие. Действие кромонов при БФН несколько слабее, чем β_2 -агонистов, и продолжается недолго (до 2 ч), но благодаря тому, что они не вызывают привыкания и практически лишены нежелательных эффектов, кромоны остаются одними из самых предпочтительных препаратов для предотвращения БФН [24, 25].

У детей применение кромонов имеет преимущества по сравнению с другими противоастматическими препаратами в связи с их **высокой безопасностью** [4]. К недостаткам препаратов можно отнести необходимость длительной терапии для получения хорошего клинического эффекта и частого применения в течение дня, что может снижать комплайнс к лечению [4].

Кромоны или ИГКС?

Кромоны используются в качестве базисных противовоспалительных препаратов для лечения БА и АР в течение многих лет. В последние 10 лет их применение стало более ограниченным вследствие нарастающей популярности ИГКС. В обзорах литературы ряда зарубежных авторов отмечается, что плацебоконтролируемые исследования предоставили недостаточно доказательств того, что кромогликат натрия эффективен в качестве поддерживающей противовоспалительной терапии при БА у детей [26, 27]. Однако использованные в обзоре методы и его заключения критикуются международной группой экспертов [28].

В настоящее время имеется тенденция к назначению ИГКС при легком течении БА в связи с их эффективностью и удобством применения. Однако риск НЭ остается не до конца изученным, а исследований по оценке отсроченных НЭ у детей, длительно принимающих ИГКС, пока недостаточно. Наиболее широко обсуждается такой системный НЭ при применении ИГКС, как замедление линейного роста у детей. В одном из исследований дети, в течение 4 лет получавшие будесонид, были достоверно ниже по росту по сравнению с группой плацебо в среднем на 1,1 см, причем в большей степени этот НЭ проявлялся у девочек. По этой причине использование ИГКС оправдано у детей, у которых невозможно достичь контроля над симптомами БА с помощью других препаратов (кромонов или антагонистов лейкотриеновых рецепторов) [29, 30].

Кроме того, было показано, что раннее назначение ИГКС детям дошкольного возраста с эпизодами свистящего дыхания не препятствует снижению функции легких

и не снижает реактивность дыхательных путей в старшем возрасте [11, 31, 32].

Длительное применение интраназальных глюкокортикоидов при АР может приводить к НЭ, среди которых сухость и атрофия слизистой оболочки носа, носовые кровотечения, кандидоз, активация герпетической инфекции на фоне иммуносупрессии, охриплость и кашель [3]. Показаниями к назначению интраназальных глюкокортикоидов при АР являются выраженные обострения и недостаточная эффективность терапии противовоспалительными средствами других классов (в частности, кромоны) [1].

Таким образом, если при лечении тяжелых и, вероятно, среднетяжелых форм БА и АР применение ИГКС не вызывает вопросов, то тенденция назначать ИГКС (даже в небольших дозах) при легком течении БА и АР у детей неоправдана.

Заключение

Назначение противовоспалительной терапии при БА и АР является краеугольным камнем в лечении этих заболеваний, что обусловлено их патогенезом, в основе которого лежит аллергическое воспаление. Однако выбор противовоспалительных препаратов должен быть тщательно обоснован. При легком течении БА и АР у детей препаратами выбора являются кромоны. Высокая безопасность, доказанная эффективность, направленность на патогенетические механизмы заболеваний дают кромонам преимущество при лечении детей с нетяжелыми формами БА и АР.

Список литературы

1. Детская аллергология: Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М., 2006.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г. / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2007.
3. Аллергический ринит у детей: Пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова и др. М., 2002.
4. Bousquet J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 108. P. S147.
5. Фарбер И.М., Геппе Н.А. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы // Научно-практическая конференция "Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному" в рамках III конгресса "Российский Медицинский Форум": Сб. статей. М., 2008. С. 94–97.
6. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М., 2008.
7. Vidal – Справочник Видаль. 2009 (URL: <http://www.vidal.ru>).
8. Энциклопедия лекарств (Регистр лекарственных средств России) / Под ред. Г.Л. Вышковского. М., 2005.
9. Bacharier L.B. et al. // Allergy. 2008. V. 63. P. 5.
10. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2005.
11. Dixon A.E., Irvin C.G. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2005. V. 11. № 1. P. 51.
12. Miyatake A. et al. // Allergol. Int. 2007. V. 56. P. 231.
13. Zaitse M. et al. // Respir. Med. 2004. V. 98. № 3. P. 235.
14. Hidari K. // Biol. Pharm. Bull. 2004. V. 27. № 6. P. 825.
15. Yamazaki T. et al. // Biol. Pharm. Bull. 2006. V. 29. № 4. P. 799.
16. Tan W.C. // Paediatr. Drugs. 2007. V. 9. № 4. P. 219.
17. Irani A.M. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005. V. 94. № 5. P. 517, 574.
18. Konig P. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. № 2. Pt. 2. P. S575.
19. Sano Y. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. № 3. P. 420.
20. Arai Y. // Nippon Rinsho. 1996. V. 54. № 11. P. 3023.
21. Spooner C.H. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2002. № 1. CD001183.
22. Milgrom H. et al. // Pediatrics. V. 104. № 3. P. e38.
23. Kelly K. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 4. CD002731.
24. Anderson S.D. // Treat. Respir. Med. 2004. V. 3. № 6. P. 365.
25. Spooner C.H. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 4. CD002307.
26. Tasche M.J. et al. // Thorax. 2000. V. 55. № 11. P. 913.
27. Van der Wouden J.C. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 3. CD002173.
28. Stevens M.T. et al. // Pharm. Stat. 2007. V. 6. № 2. P. 123.
29. Kaditis A.G. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. № 5. P. 407.
30. Kaditis A.G. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2003. V. 35. № 4. P. 241.
31. Murray C.S. et al. [IFWIN study team] // Lancet. 2006. V. 368. № 9537. P. 754.
32. Strunk R.C. et al. // J. Pediatr. 2009. Jan. 22 [Epub ahead of print].

УДК: 616.514-085.218.3

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ (лекция)

А. Ю. Родин

Кафедра дерматовенерологии ВолГМУ

Под термином “крапивница” объединяется целая группа проявлений различной этиологии, патогенеза, прогноза и исхода, но объединенных наличием мономорфной уртикарной сыпи.

В раннем детском возрасте крапивница обычно сочетается с атопическим дерматитом, в более позднем – выступает самостоятельной нозологической единицей. Один из 4–5 человек в жизни

переносит хотя бы один приступ крапивницы или отёка Квинке, причем у 25 % крапивница рано или поздно переходит в хроническую форму [2, 3].

Волдырь (уртика) представляет собой локальный отёк эпидермиса, сосочкового слоя дермы или поверхностных слоев подслизистой оболочки. Отёк обусловлен расширением артериол и увеличением проницаемости капилляров и венул. Основной причиной подобных изменений является выброс различных вазоактивных веществ и их медиаторов, таких как гистамин, серотонин, ацетилхолин, адреналин, гепарин и других агентов. Наиболее часто в качестве вазоактивного вещества при образовании волдыря выступает гистамин, главным источником которого являются тучные клетки соединительной ткани дермы и слизистой оболочки.

Высвобождение гистамина происходит при воздействии на тучные клетки экзо- и эндогенных гистаминолибераторов.

Факторы, провоцирующие крапивницу

Лекарственные вещества. Могут провоцировать как посредством аллергической реакции немедленного или замедленного типа гиперчувствительности или при непосредственной фиксации на мембране тучных клеток (псевдоаллергические или анафилактикоидные реакции). Считается, что любое лекарственное средство или его основа могут вызвать аллергическую реакцию, но наиболее часто гистаминолиберацию производят кодеин, пенициллин, рентген-контрастные вещества, индометацин, сульфаниламиды, витамины группы В, аспирин, антикоагулянты и т. д.

Иммунокомплексные аллергические реакции развиваются, когда иммунные комплексы активируют комплемент, вызывающий дегрануляцию тучных клеток. Наблюдаются при сывороточной болезни, переливании цельной крови, введении иммуноглобулинов

Пищевые продукты. Аллергические реакции немедленного типа опосредованы через IgE. Волдыри могут появляться через несколько минут или несколько часов после приема алиментарных аллергенов. К таким продуктам относят рыбу, свинину, яйца, раков, пшеницу, орехи, томаты, дрожжи, молоко, специи, сыр и т. д.

При употреблении квашеной капусты, молодого вина, пива, маринованной рыбы, алкоголя в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) могут образовываться гистаминоподобные вещества, вызывающие образование волдырей без дегрануляции тучных клеток.

Пищевые добавки (например, бензоаты, синтетические салицилаты) используются для увеличения сроков хранения или улучшения вкусовых качеств маргаринов, желатина, консервов, вина, пива и т. д. Натуральные салицилаты содержатся, например, в бананах и зеленом горошке.

Инфекционные агенты. Необходимо уделять внимание наличию очагов фокальной инфекции (кариес, холециститы, колиты, тонзиллиты, аднек-

ситы и др.). Важную роль отводят протозойным инфекциям (лямблиоз, опистархоз) и гельминтам. Продукты жизнедеятельности гельминтов могут непосредственно вызывать выброс гистамина или опосредованно через нарушение функции печени и желчного пузыря [5, 6].

Особое внимание обращается на микотическую сенсебилизацию, особенно к дрожжеподобным грибам рода *Candida*. В последние годы среди факторов, способствующих развитию хронической крапивницы, выделяют *Helicobacter pylori*, играющий важную роль в развитии язвенной болезни. При этом предлагаются антибактериальные средства для лечения крапивницы [6].

Соматические заболевания. Сопутствующие заболевания могут сопровождаться выделением веществ, обладающих гистамино-либераторными свойствами. Так, образование волдырей возможно при хронических заболеваниях ЖКТ, системной красной волчанкой, лимфомах, онкопатологии, эндокринопатии (патология женской половой сферы, сахарный диабет, патология щитовидной железы, патологически протекающая беременность).

Ингалянты. Взвеси во вдыхаемом воздухе могут вызывать уртикарную реакцию у лиц с различными видами атопий. Чаше это пыльца, книжная пыль, табачный дым, шерсть и чешуйки животных, клещи, обитающие в домашней пыли и постельных принадлежностях, парфюмерные средства, споры грибов и т. д.

Психологические факторы. По данным многих исследователей, психогенная крапивница (после эмоционального перенапряжения) составляет не менее трети всех случаев уртикарий. Однако, по другим данным, при психогенной крапивнице у больных все же обнаруживаются патология ЖКТ, глистные инвазии и другие фоновые состояния [3, 6].

Наследственные факторы. Наследственный дефект в системе комплемента приводит к развитию тяжелой патологии – наследственной крапивнице или наследственному ангиоотёку, сопровождающихся появлением гигантских волдырей с возможным летальным исходом. Наследственно обусловленной может быть также способность к синтезу в организме холодовых гемолизин и криоглобулинов, что приводит к развитию холодовой крапивницы.

Физические факторы. Среди физических факторов выделяют трение и механическое раздражение, низкие и высокие температуры, давление, вибрацию, ультрафиолетовое излучение.

Классификация крапивницы:

Обычная.

Физическая.

Контактная.

Наследственная.

Психогенная.

Обычная крапивница – наиболее частая разновидность. Подразделяется на острую и хроническую.

Острая крапивница характеризуется внезапным появлением волдырей, существующих в течение часов, дней, но не более 30 суток. Возникновение уртикарий сопровождается сильным чувством зуда, реже – жжения. Волдыри не имеют характерной локализации, вначале имеют бледно-розовый цвет, затем по мере нарастания отёка и сдавления мелких сосудов принимают фарфорово-белый цвет.

В ряде случаев острая крапивница может протекать на фоне недомогания, головной боли, болей в суставах, повышения температуры до 38–39°, возможно падение артериального давления.

Наиболее частой причиной *ангионевротического отёка Квинке или гигантской крапивницы* является медикаментозная. Эта форма острой крапивницы характеризуется быстро формирующимся глубоким отёком кожи и слизистых оболочек. Важным клиническим симптомом, отличающим отёк Квинке от обычного проявления, является отсутствие зуда. Пациентов беспокоит чувство распирания или стягивания. В процесс вовлекаются хорошо растяжимые ткани с рыхлой подкожной клетчаткой – область век, губ, щек, мошонки, крайней плоти, реже – живота, конечностей, а также слизистые оболочки полости рта, языка, гортани, трахеи, бронхов, ЖКТ. Нарастание отёка гортани, трахеи и бронхов может привести к летальному исходу из-за асфиксии.

Развившись внезапно, отёк Квинке обычно держится несколько часов, реже – 1–2 дня. Эта форма может рецидивировать, поражая те же анатомические зоны.

Хроническая крапивница будет рассмотрена ниже. В 50–60 % случаев хронической крапивницы найти причину не удастся, в остальных случаях – это факторы, провоцирующие крапивницу, о которых говорилось выше.

Физическая крапивница. В зависимости от вида физического раздражения выделяют механическую крапивницу (уртикарный дермографизм), холодовую, тепловую, аквагенную, холинэргическую, солнечную, крапивницу от вибрации.

Механическая крапивница. Безобидное явление, встречающееся у 4 % людей. Механизм возникновения искусственной крапивницы связан с выбросом ацетилхолина и нарушением проницаемости стенок сосудов, а не с дегрануляцией тучных клеток. Чаше это происходит на фоне острых и хронических инфекционных заболеваний, при переутомлении, глистных инвазиях, гиповитаминозах и т. д. Перечисленные факторы, по-видимому, приводят к дисбалансу вегетативной иннервации, временному или стойкому повышению тонуса вагусного нерва и, как следствие, – к выбросу ацетилхолина и нарушению проницаемости сосудистой стенки при механическом раздражении. Характерным для этого типа крапивницы является отсутствие зуда [2, 3].

Клинически проявляется волдырями в месте контакта с раздражителем, сохраняющимися до 30 минут. Как пример – разлитой, уртикарный, красный дермографизм.

Крапивница от давления. Возникновение уртикарий связано с выбросом простагландинов и кининов в тканях в условиях длительной гипоксии и нарушения микроциркуляции. Характерно появление глубоких отёков, сопровождающихся зудом в местах длительного сдавления. Как пример – возникновение зудящих волдырей при сдавлении тугим брючным ремнем.

Холодовая крапивница сопровождается образованием волдырей на холоде, чаще при купании в холодной воде, описаны случаи даже при питье холодных напитков. В патогенезе важнейшее значение имеют циркулирующие в крови криоглобулины (иммуноглобулины класса G) и холодовые гемолизины, при охлаждении вызывающие дегрануляцию тучных клеток и базофилов.

Склонность к образованию криоглобулинов может быть обусловлена наследственной предрасположенностью (наследственная холодовая крапивница с аутосомно-доминантным типом наследования, начинающаяся в первые месяцы жизни и проявляющаяся при малейшем переохлаждении) и в виде приобретенной холодовой крапивницы (развивается в любом возрасте на фоне сифилиса, коллагенозов, эндокардита, туберкулеза, респираторных вирусных инфекций, онкопатологии и особенно гепатита С). Отложение криоглобулинов в стенках сосудов нередко приводит к развитию криоглобулинового васкулита.

Диагноз холодовой крапивницы выставляется на основании характерной клиники и проб. В частности, проводят аппликацию кубика льда на кожу предплечья с экспозицией от 30 секунд до 5 минут. Характерно развитие волдыря при согревании. Однако следует учитывать, что иногда проба отрицательна, в этом случае охлаждение проводят не льдом, а водой с температурой +7 °С.

Тепловая крапивница возникает при согревании кожи в теплом помещении, ношении теплой одежды, при приеме горячего душа. Основное в патогенезе – выброс ацетилхолина и нестабильность мембран тучных клеток. Для диагностики используют тепловую пробу: предплечье опускают в воду с температурой +43 °С и выше, а через 5 минут регистрируют появление волдырей.

Разновидностью тепловой и холодовой крапивницы является аквагенный зуд и аквагенная крапивница. Высыпания и зуд возникают в момент контакта с водой любой температуры. Причиной является холинэргическая реакция с выбросом гистамина или ацетилхолинэстеразы.

Холинэргическая крапивница связана с воздействием на парасимпатическую иннервацию и выбросом ацетилхолина, оказывающего гистаминаподобное действие. Провоцирующими факторами являются физическая нагрузка, высокая окружающая температура, горячая ванна, душ, эмоциональное возбуждение, прием острой и горячей пищи. Большинство пациентов отмечают ухудшение в зимнее время года.

Клинически проявляется в приступообразном внезапном появлении мелких (до 1–3 мм) уртика-

рий и усиленном потоотделении. Приступ длится от нескольких минут до нескольких часов.

Диагноз выставляется на основании характерной клиники и пробы с никотиновой кислотой: в область предплечья вводят 0,01 мл 1 %-го раствора, следом появляется волдырь.

Известно, что следующий приступ разовьется не ранее чем через 24 часа. Многие пациенты, зная такую периодичность, умышленно вызывают приступ перед значимыми для них событиями для избежания приступа в ответственной ситуации.

Солнечная крапивница. В патогенезе основную роль отводят дегрануляции тучных клеток на фоне фотосенсибилизации, связанной с патологией печени и нарушением порфиринового обмена. Волдыри появляются после первой инсоляции весной и постепенно исчезают к концу лета.

Контактная крапивница. Уртикарии появляются в месте контакта кожи с аллергенами растительного, животного, лекарственного и иного происхождения. Эта разновидность чаще встречается у лиц с атопией. У здоровых людей контактную крапивницу могут вызывать укусы насекомых, прикосновение медуз, гусениц, контакт с крапивой, примулой и др. Наличие выраженной сенсибилизации может сопровождаться распространенными высыпаниями, отеком Квинке, астматическим приступом и даже анафилактической реакцией.

Подводя итог сказанному, следует подчеркнуть, что по патогенезу все виды крапивницы можно разделить на иммунные и неиммунные. Большинство разновидностей крапивницы формируется по иммунному механизму, поэтому для лечения используют антигистаминные препараты, при неиммунном механизме требуется иное лечение [1, 7].

Лечение крапивницы

Лечение пациентов зависит от вида крапивницы с исключением провоцирующих факторов, о которых говорилось выше.

Местная терапия имеет вспомогательное значение и направлена на снижение зуда. В качестве противозудных средств можно использовать 0,5–1 %-й ментол, 0,5–1 %-ю карболовую кислоту, 0,5–1 %-ю лимонную кислоту в различных формах: водные взбалтываемые смеси, спиртовые растворы. Все чаще используют готовые лекарственные препараты, содержащие антигистамины в виде гелей ("Совентол", "Фенистил-гель"). Кроме снижения зуда и отечности, эти препараты обладают охлаждающим эффектом. Их действие начинается через 5–20 мин и длится 2–8 ч. Применение топических кортикостероидов оправдано лишь при контактной крапивнице.

Антигистаминные препараты (1, 2, 3-го поколения). Основные препараты в лечении большинства видов крапивницы. Длительность использования препаратов 1-го поколения – не более 7–

10 дней. Если лечение необходимо продолжить, препарат надо сменить. При лечении препаратами 2-го поколения курс лечения может быть продолжен до нескольких месяцев.

Стабилизаторы мембран тучных клеток. Стабилизаторы не предназначены для купирования острых состояний, поскольку терапевтический эффект развивается медленно и курс лечения должен быть не менее 4–8 недель. Наиболее часто применяют кетотифен (задитен, зетифен, кетасма, галитифен) по 0,001 г 2 раза в день во время еды. При необходимости суточную дозу можно удвоить.

К стабилизаторам относят также кромогликат натрия (налкром): взрослым по 0,4 г (2 капсулы) 4 раза в день за 20–30 мин до еды, детям от 2 до 14 лет – по 1 капсуле 4 раза в день.

Гипосенсибилизирующие средства. К ним относят препараты кальция и тиосульфат натрия. Однако пациентам с повышенным тонусом симпатической иннервации (белый стойкий дермографизм, выраженный пиломоторный рефлекс) препараты кальция противопоказаны, так как они возбуждают симпатическую нервную систему со стимулирующей выброса надпочечниками адреналина.

Глюкокортикоиды рекомендуются для купирования отека Квинке или, по показаниям, при распространенной острой крапивнице. *Не показаны при хронической крапивнице.*

Ведение пациентов с различными клиническими вариантами крапивницы

Острая обычная крапивница. Показана элиминация антигенов и противоаллергическая терапия, включающая обильное питье или инфузионную терапию в сочетании с диуретиками и энтеросорбентами. Средствами первого выбора служат антигистаминные препараты – блокаторы H-1 рецепторов гистамина: "Фенистил", "Клемастин" (тавегил), "Омерил" (диазолин), "Прометазин" (пипольфен), "Фенирамин" (авил), "Хлоропирамин" (супрастин), "Аквивастин" (сепрекс), "Астемизол" (гисманал, гисталонг, асмовал), "Бамипин" (совентол), "Меквитазин" (прималан), "Оксатомид" (тинсет), "Терфенадин" (бронал, теридин, тофрин, телдан), "Фексофенадин" (телфаст), "Цетиризин" (зиртек, цетрин, ксизал), "Эбастин" (кестин), "Дезлоратадин" (эриус).

При их неэффективности – H-2 блокаторы (циметидин) и препараты, стабилизирующие мембраны тучных клеток (кетотифен, фенкарол, налкром). По показаниям назначают системные глюкокортикоиды.

Отек Квинке. На догоспитальном этапе: введение подкожно 0,5–10 мл 1 %-го раствора адреналина, внутривенно – 2,0 мл 2,5 %-го раствора преднизолона и внутримышечно 2,0 мл тавегила с последующей госпитализацией.

Помимо экстренных мероприятий, применяются при отеке Квинке (введение адреналина),

при наследственной крапивнице используют аминокaproновую кислоту (12–18 г/сут.) и заместительную терапию (переливание донорской крови, плазмы). Поскольку приступ провоцируется травмами, хирургическими вмешательствами, лечением зубов и т. д., заместительную терапию в комбинации с аминокaproновой кислотой назначают за 3–4 дня до плановой операции или экстракции зуба. Больным рекомендуют иметь дома адреналин в ампулах и шприц для неотложной помощи. *Антигистаминные препараты и кортикостероиды неэффективны.*

Психогенная крапивница. Рекомендована психотерапевтическая коррекция эмоционального статуса. Препаратом, обладающим психотропным и антигистаминным действием, является "Атаракс": в первую неделю трижды в день (утром и днем – по ½ таблетки, перед сном – 1 таблетка), начиная со второй недели – дважды в день по 1 таблетке. Есть сообщения об эффективности В-блокаторов (анаприлин, индерал, окспренолол). В ряде случаев эффективны антигистаминные препараты 1-го поколения, обладающие седативным эффектом [5].

Хроническая идиопатическая крапивница представляет собой относительно распространенное заболевание (от 0,1 до 3 % популяции), при котором "лечение зачастую не оправдывает надежд, вызывая неверие в успех не только у пациентов, но и у врачей, до недавнего времени имело бесперспективный прогноз" [4].

Все формы хронической крапивницы (ХК) проявляются, главным образом, у взрослых в возрасте между 30 и 50 годами, причем у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин. Это состояние, при котором ежедневно или почти ежедневно в течение более 30 суток, по другим данным, – 6 недель появляются волдыри, каждый из которых существует от 12, но не более 24 часов. По характеру течения различают рецидивирующую (или интермиттирующую) форму (с наличием светлых промежутков от нескольких дней до нескольких недель) и персистирующую (постоянное появление уртикарий).

Длительность существования ХК у взрослых составляет от 3 до 5 лет, хотя может персистировать более 10 лет. Мучительный зуд может обусловить развитие невротических расстройств и бессонницы, а также снижает качество жизни, в тяжелых случаях не давая больным вести нормальный образ жизни, приводя даже к инвалидизации или суициду.

В качестве пусковых этиологических факторов ХК в настоящее время некоторыми авторами отвергаются пищевые аллергии, вирусные и бактериальные инфекции, *Helicobacter pylori*, аспирин и т. д. Считается, что ХК имеет аутоиммунную основу, зачастую связанную с аутоиммунным поражением щитовидной железы, кроме того,

воспалительные реакции опосредованы антителами к рецепторам тучных клеток и базофилов дермы. Выброс гистамина, помимо прочего, ведет к активации гистаминовых рецепторов сосудов, что влечет за собой вазодилатацию, повышение проницаемости и, как следствие, местный отёк и прямую стимуляцию кожных нервов, усиливающую интенсивный зуд кожи [2, 3].

Основные скрининговые методы обследования пациентов с хронической крапивницей:

1. Клинический анализ крови, мочи.
2. Трехкратный анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий. Дуоденальное зондирование с последующим посевом желчи и анализом желчи на наличие лямблий.
3. Биохимический анализ крови: функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, сулемовая, тимоловая пробы). Общий белок и белковые фракции. Дневные колебания сахара, сахарная кривая.
4. HbsAg, антитела к гепатиту С.
5. УЗИ брюшной полости.
6. УЗИ щитовидной железы, определение Т₃, Т₄, ТТГ, консультация эндокринолога и гинеколога-эндокринолога.
7. Рентгенологическое исследование грудной клетки, придаточных пазух носа, по показаниям – панорамные снимки зубов.

Принципы лечения хронической идиопатической крапивницы. Необходимо детальное обследование больного (см. выше). К препаратам выбора относят блокаторы H-1 рецепторов гистамина, а также стабилизаторы мембран тучных клеток, которые назначаются сроком до 3 месяцев. В ряде случаев дополнительно гипосенсибилизирующие средства и средства, активирующие тканевый обмен (препараты кальция, тиосульфат натрия), ангиопротекторы – пармидин или ангионин по 0,5 × 3 р в течение 30–45 дней, витаминотерапия – прежде всего С и Е.

Антигистаминные препараты в лечении ХК играют ведущую роль.

Применение антигистаминных препаратов 2-го поколения, не обладающих седативным или обладающих слабым седативным действием, значительно улучшило качество жизни больных. Препараты 3-го поколения (телфаст, эриус), обладающие, кроме возможности блокировать гистаминовые рецепторы, еще и дополнительным противовоспалительным действием. В ряде случаев эффективна иглорефлексотерапия.

Местная терапия играет вспомогательную роль и направлена на снижение субъективных ощущений в виде зуда. С этой целью применяют цинк-взбалтываемые смеси (болтушки), при наличии сухости кожи – масляные болтушки с анестетиками и топические антигистаминные гели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрынов О. И. // Актуальные вопросы дерматовенерологии: матер. конфер., посвященной 60-летию кафедры дерматовенерологии КрасГМА. – Красноярск, 2003. – С. 94–104.
2. Емельянов А. В. // Аллергология. – 2005. – № 1. – С. 45–48.
3. Крапивница. Вирусные дерматозы / Под ред. Е. В. Соколовского. – СПб.: СОТИС, 2000. – 160 с.
4. Карр А., 2005. – цит. по Соколовскому Е. В.
5. Мокроносова М. А. Хроническая рецидивирующая крапивница и стрептококковая инфекция // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 215–217.
6. Сидорова Л. Д. // Там же. – 2002. – № 4. – С. 211–215.
7. Феденко Е. С. // Аллергология. – 2002. – № 4. – С. 31–37.

Аллергический и вазомоторный ринит – универсальное решение

Н.Л. Кунельская¹, Ю.В. Лучшева²

ГБУЗ “Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского”
Департамента здравоохранения города Москвы

¹ Д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе

² К.м.н., вед. науч. сотр. отдела микрохирургии гортани и фониатрии

Различными формами ринита страдают миллионы людей во всем мире. При этом значительно снижается качество жизни, вплоть до потери работоспособности. Невозможность выспаться из-за затрудненного носового дыхания может превращаться в один из видов “китайской пытки”. Порой пациент не дает себе отчета, насколько плохо он дышит носом, так как привык к этому или заложенность носа появляется только во время сна, т.е. в горизонтальном положении.

Неспособность сосредоточиться является частой жалобой, которую предъявляют пациенты, страдающие ринитом, а в случае интермиттирующего аллергического ринита (АР) больные часто избегают нахождения на свежем воздухе, чтобы предупредить воздействие аллергенов. Объединенная рабочая группа по аллергологической практике и ее параметрам (Joint Task Force on Allergy Practice and Parameters) упоминает, что уменьшение негативного влияния ринита на повседневную жизнь пациентов определяет успешность лечения в той степени, в какой обеспечивается облегчение симптомов.

Ринит представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа, поражающее примерно 10–30% взрослых и 40% детей. За последние 30 лет его распространенность в промышленно развитых странах резко возросла. Сообщается, что в Великобритании, Швеции и Австралии его частота удвоилась. Согласно полученным в 2015 г. результатам исследования L. Cazzoletti et al., распространенность неаллергического ринита среди женщин существенно уменьшается с возрастом (с 12 до 7,5%), а у мужчин разных возрастных категорий колеблется в пределах 10,2–11,1%. Распространенность АР также уменьшается с возрастом: в среднем с 26,6% до 15,6% без существенных половых различий. Риск развития неаллергического ринита увеличивается у курильщиков и при проживании вблизи промышленных предприятий, а на развитие АР существенное влияние оказывают климатические факторы.

Аллергический ринит – широко распространенная (10–25% в общей популяции) патология

верхних дыхательных путей. Доля АР среди других видов ринита год от года возрастает, что связано с неблагоприятной экологической обстановкой, нездоровым питанием и образом жизни современных людей, а у детей также с несформированной системой иммунного ответа. К тому же АР приводит к прогрессированию аллергии, развитию полисенситизации, бронхиальной астмы (концепция “единая дыхательная система – единое заболевание”), присоединению различных инфекционных осложнений (в 32–49% случаев) на фоне иммунологических расстройств у таких больных. По данным S. Accordini et al., при скрининговом исследовании 9739 человек из общей популяции у пациентов с симптомами АР и/или другими назальными проблемами риск госпитализации по любому поводу увеличивался почти вдвое.

Классификация ринитов

В российской практике среди клинических классификаций хронических ринитов наибольшую популярность имеют классификация Л.Б. Дайняк (1966),

классификация Г.З. Пискунова и С.З. Пискунова (2006), а также классификация, представленная в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1992).

В классификации Л.Б. Дайняк вазомоторный ринит выделен в самостоятельную нозологию и представлен двумя формами: аллергической и нейровегетативной.

Г.З. Пискунов и С.З. Пискунов разделяют хронические риниты следующим образом.

1. Инфекционный: а) специфический; б) неспецифический.
2. Аллергический. Патоморфологические формы: а) вазодилататорная; б) гиперсекреторная; в) отечная; г) полипозная; д) смешанная.
3. Нейровегетативный.
4. Гипертрофический. Формы гипертрофии: а) фиброзная; б) сочковая; в) полипозная; г) костная; д) смешанная.
5. Атрофический.
6. Озена.

В МКБ-10 вазомоторный ринит и АР входят в одну группу – J30, с последующим выделением вазомоторного ринита в отдельную подгруппу (J30.0).

J30.0 Вазомоторный ринит

J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений

Аллергия БДУ (без дополнительных уточнений), вызванная пылью растений

Сенная лихорадка

Поллиноз

J30.2 Другие сезонные аллергические риниты

J30.3 Другие аллергические риниты

Круглогодичный аллергический ринит

J30.4 Аллергический ринит неуточненный

В 2001 г. классификация, разделявшая АР на сезонный и круглогодичный, была пересмотрена экспертами ВОЗ по рекомендации ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Большинство больных АР сенсibilизированы к множеству различных аллергенов и подвержены их воздействию на протяжении всего года. У многих пациентов отмечаются круглогодичные симптомы, а при воздействии пыльцы или плесневых грибов возникают сезонные обострения. Таким образом, старая классификация АР с его разделением на сезонный и круглогодичный не отражает реальной ситуации. Новая классификация учитывает симптомы и показатели качества жизни больного. Она предполагает выделение интермиттирующего и персистирующего АР на основании длительности сохранения симптомов.

Интермиттирующий АР длится менее 4 дней в неделю или меньше 4 нед в году. Персистирующий АР беспокоит пациента более 4 дней в неделю или более 4 нед в году.

По степени тяжести различают АР легкого и среднетяжелого/тяжелого течения. Легкое течение АР характеризуется нормальным сном, сохраненной повседневной активностью, возможностью заниматься спортом, отдыхать и осуществлять нормальную профессиональную деятельность

(нормально учиться в школе), а также отсутствием мучительных симптомов. Напротив, среднетяжелое/тяжелое течение АР сопровождается наличием по крайней мере одного из следующих признаков: нарушение сна, нарушение повседневной активности, невозможность заниматься спортом, нормально отдыхать, нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе, мучительные симптомы.

Патогенез и клинические симптомы

Дыхательная функция носа регулируется высшими вегетативными центрами гипоталамуса. При вазомоторном рините рефлекторный путь начинается в носовых рецепторах тройничного нерва, затем нервный импульс вследствие существования ассоциативных связей с нейронами ядер блуждающего нерва идет в структуры лимбико-кортикального комплекса, где находятся центральные сосудорегулирующие центры. Гипоталамус координирует сосудистый тонус посредством бульбарных вазомоторных центров. Однако возможна и автономная регуляция сосудов полости носа в ответ на их локальное раздражение.

Вегетативная иннервация слизистой оболочки полости носа представлена симпатическими и парасимпатическими волокнами, проходящими в составе видиева нерва через ушной и крылонебный узел. Парасимпатическое влияние приводит к расширению сосудов, симпатическое – к их сужению.

Причинами возникновения нейровегетативной формы ринита служат функциональные и органические изменения нервной системы, эндокринные нарушения. При этом обычные раздражители, такие как холод и температурный перепад, крупные грязевые частицы, горизонтальное положение тела (например, во сне), вызывают чрезмерную реакцию со стороны слизистой оболочки полости носа в виде отека, расширения сосудистого сплетения в подслизистом слое, ринореи.

Эндогенные факторы развития вазомоторного ринита – это поражение высших вегетативных центров, а также эндокринные и психические расстройства, приводящие к дисфункции вазомоторов слизистой оболочки полости носа. Нарушение возбудимости центральных и периферических звеньев вегетативной нервной системы, поражение ядер в подбугорной области головного мозга способствуют повышению концентрации ацетилхолина в слизистой оболочке носа и возникновению вторичной автономной дисфункции парасимпатической иннервации.

Пусковым моментом в развитии вазомоторного ринита нередко является перенесенная острая вирусная инфекция верхних дыхательных путей, что приводит к сенсibilизации организма и поражению токсинами высших вегетативных центров гипоталамуса. Вазомоторные изменения слизистой оболочки полости носа имеют общую природу с вегетодистонией, а иногда являются ее признаками.

По данным Л.К. Ефстафьевой, у 43% больных вазомоторным ринитом выявлена артериальная гипертензия, причем основным клиническим проявлением этого заболевания у них являлась заложенность носа.

Пациенты с нейровегетативной формой вазомоторного ринита обычно жалуются на выраженную заложенность носа, обильные водянистые или слизистые выделения из носа, возможны приступы чиханья.

Ранняя диагностика аллергического ринита позволяет вести пациентов с использованием препаратов местного, а не системного действия, применять малые дозы препаратов, а значит, значительно снижать их побочные эффекты.

В механизме всех аллергических реакций принимает участие гистамин – основной медиатор, ответственный за развитие гиперчувствительности немедленного типа, характерного для большинства аллергических заболеваний. Тучные клетки высвобождают гистамин в раннюю фазу аллергической реакции, а базофилы – в позднюю фазу, примерно через 6–8 ч. Реализация различных эффектов гистамина происходит через определенные типы рецепторов (H_1 , H_2 , H_3 , H_4). Эти поверхностные рецепторы сопряжены с G-белками. Из всех 4 типов рецепторов гистамина особый интерес представляют H_1 -рецепторы как несущие ответственность за развитие ранней и поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа. Наряду

с гистамином важную роль при АР играют метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины, тромбоксан A_2 , лейкотриены, фактор активации тромбоцитов. Лейкотриены способствуют расширению сосудов, повышению сосудистой проницаемости и развитию отека, что приводит к заложенности носа, продукции слизи и привлечению воспалительных клеток в условиях *in vitro* и *in vivo*. Клинически субстанция Р и брадикинин связаны с такими симптомами АР, как зуд в носу и чиханье, но также могут вносить свой вклад и в появление симптомов нейровегетативной формы ринита.

По клиническому течению различают экссудативный и обструктивный типы АР. Экссудативный вариант течения АР характеризуется частыми приступами чиханья, водянистыми выделениями из носа, зудом в носу, невыраженной заложенностью носа, ухудшением симптомов днем, часто сопровождается конъюнктивитом. Обструктивный вариант течения АР сопровождается выраженной заложенностью носа, выделениями из носа слизистого характера с усугублением симптомов чаще ночью.

Учитывая нарастание со временем выраженности симптомов АР (ринорея, чиханье, нарушение носового дыхания, а зачастую и обоняния), крайне важными являются ранняя диагностика аллергической природы ринита и своевременное проведение терапии. Как известно, ранняя постановка правильного диа-

гноза позволяет вести пациентов с использованием препаратов местного, а не системного действия, применять малые дозы препаратов, а значит, значительно

снижать их побочные эффекты. Кроме того, своевременное и грамотное назначение терапии способствует сокращению объема и стоимости фармакотерапии.

Медикаментозное лечение ринитов

Известно 6 групп лекарственных веществ для топического применения, используемых для

Таблица 1. Обзор средств топической фармакотерапии АР

Группа	Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты	Комментарии
Местные антигистаминные средства (интраназальные капли)	Азеластин	Блокада H_1-рецепторов	Незначительные местные побочные эффекты	- Эффективные средства для лечения АР - Быстро (<15 мин) уменьшают назальные и глазные симптомы - Эффект длится более 12 ч
ИнГКС	Беклометазон Будесонид Флунизолид Флутиказон Мометазон Триамцинолон	- Уменьшают назальную гиперреактивность - Активно уменьшают воспаление слизистой оболочки носа	- Незначительные местные побочные эффекты - Широкий терапевтический индекс - Опасения по поводу возможного влияния некоторых препаратов на рост у детей	- Уменьшают заложенность носа - Влияют на обоняние - Эффект достигает максимума через несколько дней
Кромоны	Кромогликат	Блокируют выброс гистамина и других биологически активных веществ	Незначительные местные побочные эффекты	Интраназальные кромоны менее эффективны, а их действие непродолжительно
Интраназальные деконгестанты	Эпинефрин Нафазолин Оксиметазолин Фенилэфрин Тетризолин Ксилометазолин	- Симпатомиметики - Уменьшают заложенность носа	- Некоторые побочные эффекты, характерные для пероральных деконгестантов (гипертония, головная боль, сухость слизистой оболочки носа), но менее выраженные - Медикаментозный ринит (феномен рикошета, развивающийся при длительности лечения более 10 дней)	- Действуют быстрее, чем пероральные антигистаминные препараты - Длительность лечения не более 10 дней, чтобы избежать развития медикаментозного ринита
Интраназальные антихолинергические средства	Ипратропий	Антихолинергические препараты уменьшают только ринорею	- Незначительные местные побочные эффекты - Практически не обладают системной антихолинергической активностью	Используются при АР и неаллергическом рините, сопровождающихся ринореей
Топические средства барьерного типа действия	Назаваль Превалин	Защита слизистой оболочки носа от поступления в организм аэрополлютантов за счет образования прозрачного гелеобразного слоя при смешивании микродисперсного порошка целлюлозы со слезью	Замедление мукоцилиарного клиренса	Используются превентивно (до планируемого контакта с аллергеном)

Таблица 2. Ступенчатый подход к лечению АР по рекомендациям ARIA

Тяжесть АР	Рекомендации
Легкий интермиттирующий	ПАГП/интраназальные АГП и/или деконгестанты
Умеренный/тяжелый интермиттирующий	ПАГП и/или деконгестанты, интраназальные АГП, ИнГКС или кромоны
Легкий персистирующий	ПАГП и/или деконгестанты, интраназальные АГП, ИнГКС или кромоны Рекомендован ступенчатый подход с повторной оценкой через 2 нед. Если достигнут контроль симптомов и пациент получает ИнГКС, следует снизить дозу, а остальное лечение продолжить. Если симптомы сохраняются и пациент получает АГП или кромоны, следует произвести замену на ИнГКС
Умеренный/тяжелый персистирующий	ИнГКС (терапия первой линии) Если спустя 2–4 нед не достигнут контроль симптомов, следует усилить медикаментозную терапию в зависимости от сохраняющегося симптома. Например, добавить АГП, если основным симптомом является ринорея, зуд или чиханье, удвоить дозу ИнГКС при сохранении заложенности носа и добавить ипратропий при выраженных проявлениях ринореи
Обозначения: АГП – антигистаминные препараты, ПАГП – пероральные АГП.	

лечения ринитов. Среди фармакологических средств особую роль играют антимедиаторные препараты, в первую очередь интраназальные антигистаминные препараты (ИнАГП), а также медикаменты, подавляющие воспаление, – интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и препараты кромоглициевой кислоты. В качестве симптоматической терапии часто используются деконгестанты (сосудосуживающие препараты). В последнее время появились сведения, обосновывающие применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов и топических средств барьерного типа действия в лечении АР (табл. 1).

В руководстве ARIA рекомендуется ступенчатый подход к терапии, основанный на частоте и тяжести симптомов (табл. 2).

Деконгестанты

Нередко лечение ринита пациенты самостоятельно до осмотра врача начинают в первую очередь с закапывания в нос

капель деконгестантов (нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин и т.д.). Однако эти препараты следует применять кратковременным курсом, поскольку длительное их использование оказывает на слизистую оболочку полости носа противоположное действие: приводит к резкому угнетению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, нарушению кровообращения вследствие возникающей атонии сосудов и тромбирования вен, что усугубляет течение основного заболевания. Поэтому ринологи настоятельно рекомендуют строго ограничивать во времени применение указанных препаратов – не более 7–10 дней.

Ирригационная терапия

Следующим из наиболее широко распространенных методов лечения различных форм ринитов является ирригационная терапия.

Издавна для промывания носовой полости используются изотонический и гипертонический

растворы хлорида натрия. Они способствуют уменьшению экспозиции на слизистой оболочке носовой полости различных микроорганизмов и повреждающих частиц, содержащихся во вдыхаемом воздухе, затрудняют всасывание токсинов и аллергенов. Кроме того, эти растворы разжижают слизь и нормализуют ее выработку бокаловидными клетками, улучшают кровообращение, повышают чувствительность и реактивность тканей, размягчают корки в послеоперационном периоде и при атрофическом рините.

Наряду с этим наличие в составе морской воды микроэлементов, в частности магния, повышает сопротивляемость эпителиальных клеток бактериальной и вирусной агрессии. Вышеперечисленные свойства солевых растворов улучшают качество жизни больных и позволяют сократить использование лекарственных препаратов. Гипертонические растворы уменьшают отечность слизистой оболочки полости носа за счет повышенного осмотиче-

ского давления. Такие процедуры могут быть хорошим дополнением к основной терапии.

Интраназальные антигистаминные препараты

Высокую эффективность в качестве монотерапии при легкой степени интермиттирующего АР и в качестве симптоматического средства при легкой степени персистирующего АР имеют ИнаГП.

Примером антигистаминного препарата (АГП) II поколения для топического применения является азеластина гидрохлорид в форме назального спрея, известный в Европе под названием Аллергодил (Allergodil, Меда Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) и в США – под названием Astelin (Меда Фармасьютикалз Инк., США).

Азеластин является единственным безрецептурным АГП, одобренным в США для терапии как АР (1996), так и неаллергического ринита (1999). Он показан для лечения таких симптомов интермиттирующего АР, как ринорея, чиханье и зуд в носу, у взрослых и детей 6 лет и старше, а также для лечения таких симптомов вазомоторного ринита, как ринорея, заложенность носа и постназальный синдром, у взрослых и детей 12 лет и старше.

Азеластин в форме назального спрея – АГП II поколения с комплексным механизмом противовоспалительного действия. Он обладает широкой противовоспалительной активностью, что делает его особенно подходящим

для комплексного лечения воспалительного заболевания, которым и является ринит. У пациентов, получавших 0,56 или 0,28 мг препарата в сутки, отмечалось выраженное уменьшение симптомов ринита, сопровождавшееся снижением уровня маркеров воспаления, особенно количества нейтрофилов и эозинофилов и экспрессии межклеточной молекулы адгезии I-го типа в назальных соскобах.

Азеластин является единственным безрецептурным антигистаминным препаратом, одобренным в США для терапии как аллергического, так и неаллергического ринита.

Системная биодоступность азеластина гидрохлорида при интраназальном применении составляет примерно 40%, при этом максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 2–3 ч. При внутривенном и пероральном применении период полувыведения равен 20 ч. При приеме внутрь фармакокинетические характеристики азеластина не изменяются в зависимости от возраста, пола и наличия нарушений функции печени.

Азеластин характеризуется очень быстрым началом действия (15 мин для назального спрея) среди доступных на сегодняшний день препаратов для лечения ринита, а его эффект продолжается не менее 12 ч, что позволяет применять препарат 1 или 2 раза в сутки и гибко подбирать дозу.

Выбор дозировки азеластина в форме назального спрея должен основываться на тяжести и устойчивости симптомов, а также на восприимчивости пациента к назальному спрею. Было установлено, что азеластин эффективен в дозировке 1 распыление в каждый носовой ход 2 раза в день. Дозировку по 2 распыления 2 раза в день можно использовать в качестве стартовой дозы у пациентов с тяжелыми симптомами и либо сохранять ее и далее, либо, по возможности, уменьшать до 1 распыления 2 раза в день.

Благодаря быстрому началу действия азеластин в форме назального спрея также можно использовать по мере необходимости. У больных, применяющих азеластин в форме назального спрея по потребности, отмечается облегчение симптомов ринита, правда без сопутствующего снижения уровня маркеров воспаления, которое имеет место при применении препарата в фиксированной дозе. Простота применения азеластина и низкая вероятность побочных явлений могут улучшить приверженность пациентов к терапии.

Таким образом, хотя пациенты получают максимальную пользу при регулярной терапии азеластином, лечение по мере необходимости также может быть полезным для уменьшения клинических симптомов, при этом можно ожидать улучшения переносимости препарата и повышения комплайенса пациентов.

Хотя активность ИнаГП ограничивается органом-мишенью,

интраназальный способ введения обладает рядом преимуществ. Во-первых, он позволяет наносить препарат на слизистую носа, доставляя лекарственное вещество непосредственно в место воспаления и в гораздо больших концентрациях, чем те, которых можно достичь при системном применении препарата. Во-вторых, при топическом применении минимизируются риск взаимодействия с другими препаратами, принимаемыми больным, и возможность развития системных нежелательных явлений.

При исследовании безопасности азеластина сообщалось о таких нежелательных явлениях, как горький вкус, головная боль и жжение в носу, однако подавляющее большинство из них были легкой или умеренной степени тяжести. Следует отметить, что такие меры, как легкий наклон головы вперед и не слишком глубокое вдыхание препарата, предотвращают оседание лекарства в носоглотке, уменьшая тем самым проблему горького вкуса.

Левакабастин – селективный топический антагонист H_1 -рецепторов гистамина. Было установлено, что он уменьшает гиперреактивный ответ после назальной провокации гипотоническим аэрозолем у пациентов с АР. Эффективность и переносимость левакабастина и азеластина в форме назального спрея сравнивались в 4-недельном исследовании, включавшем 180 больных АР. Азеластин в форме назального спрея (1,12 мг, 2 распыления 2 раза в

день) значительно превосходил левакабастин (0,4 мг, 2 распыления 2 раза в день; $p < 0,001$) в снижении как утренних, так и вечерних назальных симптомов. Общую эффективность оценили как очень хорошую или хорошую 90% врачей и 92% пациентов в отношении азеластина и 74% врачей и 76% пациентов в отношении левакабастина.

Учитывая многообразие препаратов для лечения ринитов, сравнительная эффективность и безопасность действия азеластина изучались в многочисленных исследованиях. Проводилось сравнение действия азеластина с пероральными АГП (дезлоратадин, цетиризин) и ИнГКС (флутиказона пропионат, мометазона фураат), стабилизаторами тучных клеток (недокромил, кромогликат натрия).

В сравнении с другими средствами, применяемыми для лечения АР, азеластин в форме назального спрея был более эффективен, чем пероральные АГП, и имел сопоставимую с интраназальным флутиказона пропионатом эффективность. Комбинированная терапия с ИнГКС дала некоторые интересные результаты и способна увеличить клинические преимущества.

Пероральные АГП

В настоящее время существует более 150 препаратов-антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов. Их традиционно используют для угнетения клинических проявлений АР. Хорошо известно, что АГП, блокирующие H_1 -рецепторы, оказывают

угнетающее действие на зуд в носу, чиханье и ринорею, но не влияют на назальную обструкцию при обострении АР. В сравнении с пероральными АГП азеластин в форме назального спрея характеризуется более выраженным и быстрым наступлением эффекта при лечении АР. Кроме того, азеластин эффективен у тех пациентов с АР, у которых не был достигнут адекватный ответ на терапию пероральным АГП. Азеластин в форме назального спрея в отличие от пероральных форм АГП значительно уменьшает заложенность носа – особенно тягостный симптом для пациентов с ринитом, не вызывая седативного эффекта.

Дезлоратадин – новый таблетированный АГП III поколения, который в отличие от своих аналогов II поколения, как полагают, уменьшает заложенность носа, не оказывает седативного эффекта и не вызывает побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Установлено, что азеластин в форме назального спрея (по 1 распылению в каждый носовой ход) и дезлоратадин в таблетках (5 мг) в сравнении с плацебо значительно ($p < 0,001$) уменьшают назальные симптомы интермиттирующего АР, возникающие в результате стимуляции аллергеном в венской камере для вызова реакции. При этом азеластин в форме назального спрея превосходил дезлоратадин в таблетках с точки зрения облегчения симптомов, в том числе заложенности носа. Кроме того, у азеластина в форме назального спрея отме-

чено гораздо более быстрое наступление эффекта в сравнении с дезлоратадином в таблетках (15 vs 150 мин).

Цетиризина гидрохлорид – пероральный АГП II поколения, показанный для лечения как интермиттирующего, так и персистирующего АР. J. Corren et al. изучали эффективность и переносимость азеластина (2 распыления в каждый носовой ход) и таблеток цетиризина (10 мг 1 раз в сутки) в течение 2 нед у 307 пациентов с умеренным и тяжелым АР. В сравнении с цетиридином азеластин в форме назального спрея значительно ($p = 0,015$) уменьшал назальные симптомы. Еще в одном исследовании, проведенном по идентичной методике, азеластин облегчал назальные симптомы, значимо уменьшая заложенность носа ($p = 0,049$) и чиханье ($p = 0,01$) в сравнении с цетиридином.

Примерно у 20% всех пациентов с АР не отмечается ответа на пероральные H_1 -блокаторы. Было установлено, что такие пациенты чувствительны к лечению азеластином в форме назального спрея. Например, у пациентов с умеренным и тяжелым АР, у которых имел место субоптимальный ответ на лоратадин, наблюдалось значительное уменьшение симптоматики после применения азеластина в виде монотерапии или в сочетании с лоратадином в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). Еще в одном исследовании получены схожие результаты у пациентов, у которых имел место неадекватный ответ на применение фексофенадина

в течение 1 нед. Таким образом, монотерапия азеластином в форме назального спрея может быть подходящим вариантом лечения для пациентов с развившейся резистентностью к применявшемуся ранее пероральному АГП.

Интраназальные глюкокортикостероиды

Известно, что “золотым стандартом” в лечении АР и нетяжелых проявлений нейровегетативной формы вазомоторного ринита является терапия ИнГКС. Улучшение носового дыхания на фоне применения ИнГКС связано с уменьшением секреторной активности желез слизистой оболочки, снижением сосудистой проницаемости, торможением синтеза провоспалительных медиаторов (лейкотриенов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др.), экспрессии клеточных рецепторов и молекул клеточной адгезии. Легкий режим дозирования, возможность длительного непрерывного применения в течение многих месяцев, многопрофильность воздействия на аллергический и воспалительный процесс позволяют придерживаться такого стандарта лечения. Однако побочные явления при использовании ИнГКС в виде сухости, кровоточивости слизистой оболочки, атрофических проявлений заставляют врачей искать альтернативу или адекватного “партнера” в терапии, применение которого приведет к усилению лечебного эффекта и уменьшению побочных проявлений.

Азеластин в форме назального спрея имеет ряд преимуществ пе-

ред ИнГКС, несмотря на то что он обладает более слабым противовоспалительным эффектом. Препарат характеризуется быстрым началом действия, в то время как эффект от ИнГКС достигает своего максимума через несколько дней или даже недель, вследствие чего необходимо начинать терапию до появления симптомов для получения оптимальной пользы от лечения.

В исследовании с участием пациентов с АР и неаллергическим ринитом азеластин в форме назального спрея (1,1 мг, 2 распыления в каждый носовой ход 2 раза в день) продемонстрировал сравнимую эффективность с флутиказона пропионатом в форме назального спрея (200 мг, 2 распыления в каждый носовой ход в день) в отношении симптомов ринита. Дополнительный эффект может быть достигнут путем комбинированного применения азеластина и интраназального флутиказона пропионата. Так, например, в исследовании Р.Н. Ratner et al. комбинация этих двух средств уменьшала назальные симптомы на 37,9 vs 27,1 и 24,8% при применении флутиказона и азеластина в форме назального спрея соответственно ($p < 0,05$ в сравнении с каждым средством по отдельности).

Более быстрое начало действия азеластина в сопоставлении с ИнГКС было доказано в сравнительном исследовании с мометазона фуроатом – современным ИнГКС с началом действия через 12–72 ч. В исследовании с использованием камеры

для изучения воздействия факторов окружающей среды было установлено отсутствие влияния глюкокортикостероида на назальные симптомы в первые 8 ч после приема, в то время как воздействие азеластина начиналось в течение 15 мин и сохранялось в каждый временной отрезок на протяжении 8-часовой стимуляции аллергеном.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Стабилизаторы тучных клеток (недокромил и кромогликат натрия), как видно из их названия, блокируют высвобождение медиаторов из тучных клеток. Чаще всего их используют в тех случаях, когда другие препараты, такие как АГП или ИнГКС, неэффективны или плохо переносятся.

Для облегчения симптомов аллергии необходимо частое дозирование (от 3 до 6 раз в сутки), кроме того, пациент должен начать терапию до контакта с аллергеном. Как правило, симптомы уменьшаются в течение 3–7 дней при ежедневном приеме, но для достижения полного эффекта может потребоваться 2–4 нед.

Кромогликат натрия (в дозе 5,6 мг 4 раза в день) уступает ИнГКС мометазона фуорату в лечении АР с точки зрения облегчения назальной симптоматики, улучшения скорости инспираторного носового потока, общей оценки эффективности и снижения концентрации катионного белка эозинофилов.

Тем не менее благодаря хорошему профилю безопасности стабилизаторы тучных клеток рекомендованы для лечения симптомов аллергии у маленьких детей, беременных женщин и пожилых пациентов.

Экономическая ситуация может влиять на применение препаратов при нетяжелых заболеваниях в ближайшие несколько лет: в то время как и пероральные АГП, и ИнГКС рекомендованы в качестве терапии первой линии при АР, ИнАГП дешевле. По той же причине комбинированная терапия пероральными АГП и ИнГКС вряд ли станет стандартом на рынке, несмотря на их хороший фармакологический профиль. Таким образом, такие АГП топического применения, как азеластин, будут приобретать всё большее значение,

особенно при использовании их по потребности при симптомах средней тяжести.

Рекомендуемая литература

- Гущин И.С. // Рос. аллергол. журн. 2006. № 4. С. 33.
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., 1998.
- Гущин И.С. и др. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М., 2002.
- Клиническая аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова. М., 2002.
- Крюков А.И. и др. // Мед. совет. 2013. № 7. С. 42.
- Крюков А.И. и др. // Мед. совет. 2014. № 3. С. 55.
- Кунельская Н.Л., Лучшева Ю.В. // Справ. поликлин. врача. 2008. № 6. С. 26.
- Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н. // Рус. мед. журн. 2012. № 9. С. 449.
- Никитин К.А., Шавгулидзе М.А. // Мед. совет. 2014. № 3. С. 64.
- Туровский А.Б. и др. // Рус. мед. журн. 2011. № 6. С. 409.
- Accordini S. et al. // BMC Pulm. Med. 2015. V. 15. doi: 10.1186/s12890-015-0008-0.
- Bousquet J. et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen // Allergy. 2008. V. 63. Suppl. 86. P. 8.
- Cazzoletti L. et al. // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2015. V. 11. doi: 10.1186/s13223-015-0101-1.
- Horak F., Ziegelmayer U.P. // Expert Rev. Clin. Immunol. 2009. V. 5. P. 659.

К.С. ПАВЛОВА, к.м.н., ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России, Москва

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Аллергический ринит, являясь одним из самых распространенных аллергических заболеваний, представляет существенную медико-социальную проблему. Проведенный в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России ретроспективный анализ историй болезни пациентов с atopическими респираторными заболеваниями показал, что, за редким исключением, заболевания, начинающиеся с легких проявлений ринита, имеют тенденцию к утяжелению проявлений. Лечение аллергического ринита обязательно включает проведение мероприятий, направленных на элиминацию действующего аллергена, рациональную медикаментозную терапию и аллергенспецифическую иммунотерапию.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, терапия

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), чиханье, зуд в полости носа.

Основными этиологическими факторами АР являются:

1. Пыльца растений. АР, обусловленный сенсibilизацией (повышенной чувствительностью) к аллергенам ветроопыляемых растений, носит название поллиноза, или сенной лихорадки. Для каждого региона существует свой календарь пыления (цветения) растений, который зависит от климатогеографических особенностей. Для средней полосы России выделяют три основных периода цветения аллергенных растений: весенний (апрель-май) – связан с пылением деревьев (береза, ольха, орешник, дуб и др.), ранний летний (июнь – середина июля) – связан с цветением злаковых или луговых трав (тимофеевка, овсяница, ежа, райграс, костер, рожь, мятлик и др.), поздний летний – осенний (середина июля – сентябрь) – с цветением сорных: сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия) и маревых (лебеда).

2. Аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), эпидермальные аллергены (кошки, собаки,

лошади и т. д.), реже – библиотечной пыли, плесневых грибов, тараканов. Хотя споры грибов и аллергены клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе также зависит от времени года. Таким образом, персистирующий АР может иметь волнообразное течение и сопровождаться сезонными вспышками.

АР, являясь одним из самых распространенных аллергических заболеваний, представляет существенную медико-социальную проблему. По данным разных авторов, распространенность АР в странах мира варьирует от 4 до 32%, а в России – от 10 до 24% [1–7]. При этом данные о заболеваемости АР не отражают истинной распространенности этой нозологии, т. к. не учитывают огромное количество лиц, не обратившихся за медицинской помощью, или тех, у которых АР неправильно диагностирован. Чаще всего заболевание дебютирует в первой половине жизни. У 50–90% больных АР сочетается с аллергическим конъюнктивитом, особенно это характерно для пациентов с сезонными проявлениями АР. У детей АР часто сопровождается гипертрофией и воспалением аденоидных вегетаций, что усугубляет течение основного заболевания. Другим осложнением АР является гипертрофическое изменение слизистой оболочки носа и придаточных пазух с формированием полипов, которые даже после радикальных хирургических вмешательств склонны к повторному произрастанию. Для пациентов с АР, особенно в сочетании с аденоидитом или полипозом носа, характерны частые респираторные вирусные и бактериальные инфек-

ции с развитием синуситов, в т. ч. пансинуситов. В свою очередь, это приводит к необходимости назначения антибактериальной терапии, пункций верхнечелюстных пазух, неоднократных рентгенологических исследований, а в тяжелых случаях – лечения в условиях стационара. Нередко АР сочетается с серозным средним отитом и евстахиитом. По данным разных авторов, 30–50% больных АР страдают атопической бронхиальной астмой (БА), в то же время 55–85% больных БА отмечают симптомы АР [1–5, 7]. В некоторых случаях развитие АР предшествует дебюту БА, в других – оба заболевания начинаются одновременно. Существует взаимосвязь между выраженностью симптомов АР и тяжестью проявлений БА. При наличии бытовой сенсибилизации у больных отмечается повышение неспецифической гиперреактивности слизистой носа и бронхов, что свидетельствует о хроническом аллергическом воспалении слизистой дыхательных путей, поддерживаемом бытовыми аллергенами даже в период видимой клинической ремиссии АР [5].

Физический дискомфорт, вызванный основными симптомами АР и сопутствующими заболеваниями, оказывает нежелательное действие на психологическое состояние и социальную жизнь людей, ограничивая профессиональную деятельность человека и ухудшая качество жизни [2, 4, 5, 8–10]. Головная боль, повышенная раздражительность и утомляемость, снижение концентрации внимания, сопровождающие основные симптомы АР, приводят к снижению способности к обучению у детей и подростков [4, 8].

Проведенный в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России ретроспективный анализ историй болезни пациентов с атопическими респираторными заболеваниями показал, что, за редким исключением, заболевания, начинающиеся с легких проявлений ринита, имеют тенденцию к утяжелению проявлений [5].

Одной из особенностей круглогодичного (бытового) АР является то, что в отсутствие четко определенного провоцирующего фактора (такого как массивный контакт с домашней пылью или домашними животными) проявления ринита, как правило,

неярко выражены, пациент со временем адаптируется к ним и не воспринимает их как симптомы серьезного заболевания. Часто проявления АР пациенты расценивают как простудные, а в качестве лечебного средства длительно и бесконтрольно используют сосудосуживающие капли, что приводит к развитию медикаментозного ринита. Более половины больных со временем (в среднем через 7–11 лет) отметили прогрессирующее ухудшение течения заболевания: симптомы носили не эпизодический, а постоянный характер, проявления стали более выраженными, а терапия – малоэффективной. Почти 30% больных АР в среднем через 7–10 лет отметили присоединение таких симптомов, как кашель и удушье, и в 25% случаев пациентам впоследствии был поставлен диагноз БА [5].

■ Распространенность АР в странах мира варьирует от 4 до 32%, а в России – от 10 до 24%. При этом данные о заболеваемости АР не отражают истинной распространенности этой нозологии, т. к. не учитывают огромное количество лиц, не обратившихся за медицинской помощью, или тех, у которых АР неправильно диагностирован

Пациенты с сезонными проявлениями ринита со временем отметили увеличение продолжительности обострения, а у некоторых (25%) заболевание стало носить круглогодичный характер. У части больных (10%) с исходной бытовой и эпидермальной сенсибилизацией, наоборот, с течением времени появилась пыльцевая сенсибилизация, и на фоне круглогодичных проявлений АР пациенты отмечали ухудшение в сезон пыления причинно-значимых аллергенов [5].

Обращает на себя внимание низкий уровень обращаемости больных АР на ранних стадиях заболевания и позднее направление пациентов с АР к аллергологу (спустя 6–13 лет от дебюта заболевания). Некоторые пациенты длительное время наблюдались у оториноларинголога по поводу

сопутствующей патологии (аденоидит, искривление носовой перегородки, хронический гайморит) и получали неадекватную терапию. Таким пациентам нередко проводится хирургическое лечение (аденотомия, ринопластика, конхотомия, пунктирование верхнечелюстных пазух), блокады с пролонгированными формами глюкокортикостероидов (ГКС), не приводящие к желаемому результату или имеющие кратковременный эффект [5].

Низкий уровень обращаемости больных АР на ранних стадиях заболевания, поздняя диагностика аллергических заболеваний приводят к тому, что многие пациенты длительное время занимаются самолечением, как правило, включающим чрезмерное употребление деконгестантов и антигистаминных препаратов первого поколения.

Обследование и лечение больных АР должно проводиться параллельно врачами двух специальностей: оториноларингологами и аллергологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии АР.

ЛЕЧЕНИЕ АР

За последние 10 лет был принят ряд международных (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) – Аллергический ринит и его влияние на астму. 2001, update 2008, 2010) и национальных согласительных документов [2, 7], согласно которым лечение АР обязательно включает проведение мероприятий, направленных на элиминацию действующего аллергена, рациональную медикаментозную терапию и аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). Больные с персистирующим АР должны быть тщательно обследованы на наличие БА, а у пациентов с БА необходимо проводить диагностику АР. У больных БА в сочетании с АР важно использовать комбинированное лечение верхних и нижних дыхательных путей [7].

Элиминация, или удаление причинно-значимых аллергенов, относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергии. В большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергеном невозможно. Однако даже частичное выполне-

ние мер, элиминирующих аллерген, облегчает течение заболевания, уменьшает потребность в количестве потребляемых лекарств, в т. ч. и сильнодействующих. Особое внимание рекомендуют уделять этим мероприятиям, когда существуют серьезные ограничения для приема многих фармакологических препаратов (беременность, ранний возраст,

■ Физический дискомфорт, вызванный основными симптомами АР и сопутствующими заболеваниями, оказывает нежелательное действие на психологическое состояние и социальную жизнь людей, ограничивая профессиональную деятельность человека и ухудшая качество жизни

наличие сопутствующей патологии). Помимо общеизвестных элиминационных мероприятий (использование специальных фильтров, ежедневная влажная уборка, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону и т. д.), особое значение в последнее время придается медикаментозной элиминации (применение изотонических солевых растворов или топических сорбентов). Применение готовых солевых препаратов на основе морской воды способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа, разжижению слизи и нормализации ее выработки в бокаловидных клетках слизистой оболочки, улучшению функции мерцательного эпителия, смыванию и удалению уличной и комнатной пыли, аллергенов и гаптен со слизистой оболочки носа, уменьшает локальный воспалительный процесс и оказывает увлажняющее действие [4, 11]. Также проведение «назального душа» рекомендуется при применении интраназальных ГКС (ИнГКС) с целью профилактики развития побочных эффектов.

Медикаментозные методы лечения занимают важнейшее место в контроле над симптомами АР. В качестве первой линии медикаментозной тера-

пии АР, согласно международным и национальным согласительным документам, рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов (второго поколения) и ИнГКС [7]. Эффективность препаратов кромоглициевой кислоты (кромонаов) оценивается существенно ниже; для достижения лечебного эффекта необходимо регулярное, продолжительное (а при лечении поллиноза – заблаговременное) введение рекомендуемых терапевтических доз препаратов этой группы. В качестве симптоматической терапии часто используются деконгестанты, которые вызывают сужение сосудов в носу, уменьшение отека слизистой, тем самым уменьшая ощущение заложенности носа. Курс лечения не рекомендуют продолжать более 7–10 дней, учитывая риск развития медикаментозного ринита с отчетливым усилением заложенности носа (феномен «рикошета»).

В детской практике предлагается придерживаться тех же подходов к лечению АР, что и у взрослых. Однако в связи с отсутствием клинических испытаний у детей младших возрастных групп существуют определенные ограничения в назначении некоторых препаратов. Кроме того, при диагностике и терапии АР у детей необходимо обращать внимание на особенности их физиологии и анатомии.

Антигистаминные препараты. Согласно международным и национальным согласительным документам, при лечении АР рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов

второго поколения (дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, цетиризин, лоратадин, эбастин).

Эффективность антигистаминных, а также наличие и выраженность побочных эффектов в значительной мере зависят от селективности и специфичности действия препарата на H_1 -рецепторы. Связывание препаратов первого поколения с H_1 -рецептором носит кратковременный характер (3–6 часов), а следовые количества препарата могут сохраняться до 36 часов. Таким образом, для достижения фармакологического действия препарата требуется 2–4-кратный прием в сутки, а с учетом продолжительного периода выведения из организма отмечается повышение концентрации неактивного препарата в плазме в несколько раз, что приводит к развитию побочных реакций [3].

Практически все антигистаминные первого поколения, помимо антагонистического действия по отношению к H_1 -рецепторам, блокируют и другие рецепторы, в частности мускариновые, серотониновые (пиперидины – Перитол), допаминовые (фенотиазины – Пипольфен), что приводит к развитию ряда побочных эффектов (табл.). Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами являются седация, сонливость, головокружение вследствие проникновения лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связывания там гистаминных рецепторов. Гистамин является важным медиатором в ткани головного мозга, где участвует в регуляции цикла сна и бодрствования.

Таблица. Побочные эффекты, характерные для антигистаминных препаратов первого поколения

Система, орган	Побочные эффекты
ЦНС	Сонливость, слабость, чувство усталости, седативный эффект, головокружение, замедление психических реакций, головная боль, беспокойство, повышенная раздражительность, тремор, бессонница, для фенотиазин (Пипольфен) – экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемия
Органы ЖКТ	Местно-анестезирующее действие, диспепсия, тошнота, боли в эпигастрии, запор, рвота, сухость во рту, потеря или повышение аппетита, диарея
Выделительная система	Учащение мочеиспускания, затрудненное мочеиспускание
Сердечно-сосудистая система	Понижение АД, сердцебиение, extrasystolia
Органы дыхания	Сгущение бронхиального секрета и затруднение отделения мокроты, ощущение сжатия в грудной клетке
Органы чувств	Повышение внутриглазного давления
Система кроветворения	Лейкопения, агранулоцитоз

ния, общемозговой активности, психических функций и аппетита [12–14].

Следует отметить, что качество сна при терапии седативными антигистаминными препаратами ухудшается. Седативные антигистаминные препараты, за исключением доксиламина, угнетают REM-фазу сна (Rapid Eye Movement), после чего вызывают выраженный синдром отмены REM-фазы – повышение ее количества и интенсивности. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развивается тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ). Это приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и нарушению когнитивной функции. При апноэ во сне повышается

■ Низкий уровень обращаемости больных АР на ранних стадиях заболевания, поздняя диагностика аллергических заболеваний приводят к тому, что многие пациенты длительное время занимаются самолечением, как правило, включающим чрезмерное употребление деконгестантов и антигистаминных препаратов первого поколения

риск внезапной смерти [14]. Кроме того, некоторые из этих препаратов, особенно у детей, могут вызывать парадоксальные эффекты возбуждения ЦНС и экстрапирамидные расстройства. В специальных исследованиях, предполагающих оценку показателей когнитивной функции, было показано, что прием дифенгидрамина и других препаратов первого поколения сопровождается сонливостью и нарушением психомоторной функции в той же или даже большей степени, чем после приема алкоголя (при концентрациях его в крови, превышающих разрешенные уровни), в то время как средства второго поколения в обычных терапевтических дозах не давали подобных побочных эффектов. В других исследованиях было показано, что седативные антигистаминные препараты существенно снижают способность школьников к обучению, нарушая

концентрацию внимания и память [13, 15]. Многочисленные исследования, проводимые в течение последних 10 лет, выявили существенное повышение риска травм у пациентов при лечении седативными антигистаминными препаратами [13–15]. В противоположность этому в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что применение препаратов последнего поколения не только не снижает психомоторные функции, но и уменьшает сонливость, обусловленную заболеванием, и улучшает качество жизни. Некоторые представители антигистаминных препаратов второго поколения также могут вызывать некоторую сонливость и нарушение психомоторной функции (в большей степени характерно для цетиризина, левоцетиризина), однако частота и выраженность этих явлений значительно ниже по сравнению с препаратами первого поколения. Большинство же антигистаминных препаратов второго поколения либо не проникают через ГЭБ, либо проникают в низких концентрациях и не оказывают в терапевтических дозах седативного и других эффектов на ЦНС. Федеральная администрация авиации США разрешает пилотам в случае необходимости пользоваться фексофенадином, лоратадином и дезлоратадином [14].

Как известно, за счет влияния на холинергические мускариновые рецепторы антигистаминные препараты первого поколения способны вызвать сухость слизистых, сгущение бронхиального секрета и затруднение отделения мокроты, в связи с чем имеют противопоказание к применению у больных с БА. По данным различных эпидемиологических исследований, у больных АР в 10–30% случаев имеется БА, в то же время больные атопической БА в 95–99% случаев страдают АР [15]. В последние годы активно обсуждается целесообразность применения антигистаминных препаратов последнего поколения при лечении БА. Многочисленные исследования применения неседативных антигистаминных препаратов при лечении АР у больных с сочетанием БА подтвердили не только отсутствие негативных эффектов со стороны органов дыхания, но и наличие дополнительного клинического эффекта в виде уменьшения частоты приступов

удушья, улучшения показателей пикфлоуметрии и $ОФВ_1$ и улучшения качества жизни больных БА.

ИнГКС. В последние десятилетия сформировалось представление о классической двухэтапной модели действия ГКС, согласно которой ГКС путем пассивной диффузии проникают через клеточную мембрану в цитоплазму клетки, где связываются с цитозольными рецепторами ГКС. Образовавшийся комплекс «ГКС-рецептор» перемещается в клеточное ядро, где связывается с ко-активирующими молекулами и чувствительным элементом генов, обуславливая геномный эффект ГКС. В результате в клетке активируются процессы транскрипции (трансактикации) генов и образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом (липокортин-1, β_2 -адренорецепторов, нейтральной эндопептидазы и др.). Другой механизм действия заключается в том, что комплексы «ГКС-рецептор» (в виде мономера) взаимодействуют с факторами

■ В качестве первой линии медикаментозной терапии АР, согласно международным и национальным согласительным документам, рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов (второго поколения) и ИнГКС

транскрипции (активирующий протеин-1, NF-kB и др.), которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов, обуславливая внегеномный эффект ГКС. Результатом этого является торможение транскрипции «воспалительных» генов (транспрессия), что, в свою очередь, уменьшает образование в клетках провоспалительных пептидов (цитокинов, оксида азота, фосфолипазы A2, молекул адгезии лейкоцитов и др.) [12, 16].

Эти молекулярные механизмы лежат в основе противоаллергического и противовоспалительного действия ГКС, заключающегося в одновременном воздействии на большинство клеток, вовлекаемых в аллергический процесс, что в конечном счете выражается в угнетении инфильтрации слизистой и кожи и в уменьшении содержания в зоне аллерги-

ческого воспаления таких клеток, как тучные, базофилы и эозинофилы, угнетении повышенной проницаемости сосудов и секреции слизи. ГКС являются эффективными средствами в подавлении специфической и неспецифической тканевой гиперреактивности [12].

Многолетний клинический опыт применения ИнГКС показал их высокую эффективность и безопасность при лечении сезонного и круглогодичного АР [2, 4, 17].

В связи с тем, что лечение ИнГКС, как правило, носит длительный (а в некоторых случаях постоянный) характер, закономерно увеличивается озабоченность врачей и больных относительно способности ГКС, в т. ч. и ИнГКС, вызывать системные нежелательные эффекты. На территории РФ зарегистрированы и разрешены к применению следующие ИнГКС: флутиказона фуруат (применяют у детей с 2 лет), мометазона фуруат (применяют с 2 лет), флутиказона пропионат (применяют с 4 лет), беклометазона дипропионат (разрешен у детей с 6 лет) и будесонид (применяют с 6 лет). Все препараты обладают доказанной эффективностью, однако различия в химической структуре отражаются на фармакодинамических и фармакокинетических свойствах ИнГКС и, следовательно, на степени эффективности и безопасности препарата.

Можно выделить основные свойства ИнГКС, от которых главным образом зависит их эффективность и безопасность, особенно при длительной терапии. Они должны обладать:

- высокой местной активностью и длительно задерживаться на слизистой носовой полости;
- высокой липофильностью или способностью образовывать жировые конъюгаты;
- низкой степенью абсорбции в системный кровоток, высокой связью с белками плазмы и высоким печеночным клиренсом, чтобы препятствовать взаимодействию ГКС с глюкокортикоидными рецепторами;
- низкой минералокортикоидной активностью;
- определенными типом средства доставки и формой активного вещества;
- высокой комплаентностью и удобством дозирования.

Препаратами выбора среди ИнГКС в педиатрической практике являются препараты с низкой биодоступностью, такие как мометазона фураат и флутиказона пропионат (с учетом возрастных ограничений).

АСИТ является высокоэффективным, а при соблюдении ряда необходимых условий и безопасным методом лечения пациентов с АР и атопической БА [2, 5, 12, 23]. Воздействуя на все звенья патогенеза развития заболевания, АСИТ приводит к уменьшению симптомов АР, к уменьшению потребности в медикаментах; предотвращает переход легких форм болезни в тяжелые, в т. ч. развитие БА у больных АР [5, 23–25]. АСИТ не является альтернативным методом медикаментозной терапии. Эти два метода взаимодополняют друг друга, позволяя проводить комбинированную терапию, что повышает эффективность лечения. Учитывая уникальность АСИТ в ее профилактическом действии, приводящем к ограничению расширяющегося спектра сенсибилизации и прогрессирования патологического процесса, необходимо начинать ее проведение как можно раньше [5, 23].

Суть метода заключается в снижении чувствительности организма к причинно-значимому аллергену путем введения постепенно возрастающих доз аллергенов. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллергенспецифической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии – гистамину [5, 12]. 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 [5, 23].

Эффективность АСИТ выражается в уменьшении продолжительности обострения, уменьшении выраженности симптомов, уменьшении потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Некоторые пациенты с полино-

зом после проведения АСИТ отмечают уменьшение реакций перекрестной пищевой непереносимости [5]. Эффективность лечения выше у тех пациентов, у которых меньше продолжительность и тяжесть заболевания, и в среднем составляет 70%, а у некоторых больных достигает 90% [5]. Действие АСИТ отмечается уже после проведения первого курса лечения, но для достижения лучшего эффекта необходимо проведение не менее трех полных курсов лечения [5]. Положительный эффект АСИТ сохраняется в течение нескольких лет. По сравнению с естественным течением заболевания процентное соотношение пациентов, отметивших утяжеление проявлений заболевания или расширение спектра причинно-значимых аллергенов через несколько лет после проведения АСИТ, значительно ниже [5, 23, 25].

■ Практически все антигистаминные первого поколения, помимо антагонистического действия по отношению к H1-рецепторам, блокируют и другие рецепторы, в частности мускариновые, серотониновые (пиперидины – Перитол), допаминовые (фенотиазины – Пипольфен), что приводит к развитию ряда побочных эффектов

Сегодня опубликованы результаты многих двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, достоверно доказавшие эффективность данного вида лечения при АР и БА.

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения, в условиях аллергологического кабинета или стационара. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают. Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подо-

зрением на такой диагноз к врачу-аллергологу для решения, в частности, вопроса о проведении АСИТ.

АСИТ проводят подкожным (инъекционным) или сублингвальным методом. Сублингвальный метод имеет следующие преимущества перед подкожным методом:

- АСИТ проводится пациентом/родителями пациента дома самостоятельно (первый прием препарата осуществляется в присутствии лечащего врача, дальнейшее динамическое наблюдение на контрольных визитах);
- уровень безопасности сублингвальной АСИТ выше (за 20-летний период проведения сублингвальной АСИТ не зарегистрировано ни одного случая анафилактического шока);
- не требует частых визитов в клинику;
- подходит для пациентов, которые боятся инъекций.

Поскольку в случае сублингвальной АСИТ пациент/родители пациента являются активными участниками терапии, для данного метода подходят лица, которые будут неукоснительно соблюдать все

рекомендации лечащего врача. Выбор метода и лечебного аллергена осуществляет лечащий врач, учитывая наличие показаний и противопоказаний к АСИТ, индивидуальной сенсibilизации пациента, характерологических особенностей и предпочтений пациента. При отсутствии противопоказаний сублингвальная АСИТ в силу большей безопасности является предпочтительным методом проведения АСИТ в педиатрической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В выборе терапии, особенно в педиатрической практике, необходимо руководствоваться принципами безопасности, а с помощью реабилитационных программ свести к минимуму медикаментозное воздействие. Ранняя диагностика и оптимальный комплексный подход к терапии АР позволяяют не только хорошо контролировать все симптомы заболевания, но и в некоторых случаях предотвратить переход легких форм ринита в тяжелые, присоединение новых симптомов и развитие БА.



ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Поллиноз – пыльцевая аллергия // Аллергология. 1998. №2. С. 34–40.
2. Гуштин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит: пособие для врачей. М., 2002. 72 с.
3. Ильина Н.И. Аллергология в различных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 225 с.
4. Карпова Е.П. Лечение аллергического ринита у детей. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 112 с.
5. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллергенспецифической иммунотерапии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 198 с.
6. Хайтов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний России // Иммунология. 1998. №3. С. 4–9.
7. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. Allergy (Suppl. 86). 2008. V. 63. P. 1–160.
8. Bender B.G., Fisher T.J. Differential impacts of allergic rhinitis and allergy medications on childhood learning // Pediatr. Asthma Allergy Immunol. 1998. V. 12. P. 1–13.
9. Blaiss M.S. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis // Allergy Asthma Proc. 2000. V. 21. V. 1. P. 7–13.
10. Thompson A.K., Juniper E., Meltzer E.O. Quality of life in patients with allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000. V. 85(5). P. 338–347.
11. Карпова Е.П., Соколова М.В., Антонова Н.В. Особенности терапии аллергического ринита у детей // Вестник оториноларингологии. 2009. №2. С. 36–39.
12. Гуштин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998. 252 с.
13. DuBuske L.M. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and psychomotor performance aspects of antihistamine therapies // Clin. Appl. Immunol. Rev. 2001. V. 1. P. 277–289.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.