

Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой

Д.С. Смирнов✉, ORCID: 0000-0002-4785-7074, allergologsmirnov@gmail.com

О.М. Курбачева, ORCID: 0000-0003-3250-0694

Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

В последние годы отмечен значительный рост распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух. Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости носа (риниты) чаще всего характеризуются как синдром, в котором пациент испытывает некоторую комбинацию постоянных назальных симптомов, включая ринорею, чихание, заложенность носа, зуд и жжение в полости носа. Среди хронических форм ринита большое место занимает аллергический ринит наряду с вазомоторным, инфекционным, гипертрофическим, катаральным и атрофическим ринитами. Аллергический ринит представляет собой существенную социальную и медико-экономическую проблему, поскольку заметно снижает качество жизни пациентов и требует значительных затрат на лечение. Эта нозология встречается в практике врачей всех специальностей, тем не менее постановка правильного диагноза и назначение адекватной терапии могут занимать долгие месяцы и годы. В настоящий момент широко обсуждается концепция «единых дыхательных путей», которая демонстрирует тесную связь между аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться и усиливаться взаимосвязанными механизмами. Поэтому больные с аллергическим ринитом должны быть обследованы на предмет наличия бронхиальной астмы. В свою очередь, больным с бронхиальной астмой необходимо провести диагностику аллергического ринита, лечение должно быть направлено и на подавление аллергического воспаления как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. В данной статье рассматриваются современные диагностические и терапевтические подходы к пациентам с данными заболеваниями, позволяющие эффективно и своевременно выявить аллергический ринит и начать соответствующее адекватное лечение. Также в статье обсуждается целесообразность применения комбинированной терапии леводетиризином и монтелукастом при вышеуказанных нозологиях.

Ключевые слова: аллергический ринит, диагностика, лечение, монтелукаст, левоцетиризин, аллерген-специфическая иммунотерапия

Для цитирования: Смирнов Д.С., Курбачева О.М. Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2021;(6):92–98. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-92-98.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке ООО «Гленмарк Импэкс». Это никак не повлияло на мнение авторов.

The modern view of treatment of allergic rhinitis and it's combination with bronchial asthma

Dmitriy S. Smirnov✉, ORCID: 0000-0002-4785-7074, allergologsmirnov@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, ORCID: 0000-0003-3250-0694

National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of diseases of the nose and paranasal sinuses. Inflammatory diseases of the mucous membrane nasal cavities (rhinitis) are most commonly characterized as a syndrome in which the patient experiences some combination of persistent nasal symptoms, including rhinorrhea, sneezing, nasal congestion, itching and burning in the nasal cavity. Among the chronic forms of rhinitis, allergic rhinitis occupies a large place along with vasomotor, infectious, hypertrophic, catarrhal and atrophic rhinitis. Allergic rhinitis is a significant social and medico-economic problem, since it significantly reduces the quality of life of patients and requires significant treatment costs. This nosology is found in the practice of doctors of all specialties, however, the correct diagnosis and the appointment of adequate therapy can take many months and years. Currently, the concept of “common airways” is widely discussed, which demonstrates the close relationship between allergic rhinitis and bronchial asthma and proves that the inflammatory response can be supported and enhanced by interrelated mechanisms. Therefore, patients with allergic rhinitis should be examined for the presence of bronchial asthma. In turn, patients with bronchial asthma need to diagnose allergic rhinitis, and treatment should be aimed at suppressing allergic inflammation in both the upper and lower respiratory tract. This article discusses modern diagnostic and therapeutic approaches to patients with these diseases, which make it possible to efficiently and timely identify allergic rhinitis and initiate appropriate adequate treatment. The article also discusses the feasibility of using combined therapy with levocetirizine and montelukast in the above nosologies.

Keywords: allergic rhinitis, diagnostic, treatment, montelukast, levocetirizine, allergen-specific immunotherapy

For citation: Smirnov D.S., Kurbacheva O.M. The modern view of treatment of allergic rhinitis and it's combination with bronchial asthma. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(6):92–98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-92-98.

Conflict of interest: the article is published with support of Glenmark Impex LLC. It has not affected the authors' opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ), в частности аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА), является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. На сегодняшний день практически у каждого человека земного шара в анамнезе есть эпизод острой аллергической реакции и, по современным данным, распространенность АЗ составляет 20–30% в популяции. Проявления аллергии разнообразны и многогранны, они могут носить эпизодический или хронический характер.

Данные официальной статистики по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения не соответствуют истинным величинам заболеваемости и распространенности АЗ среди населения России, что обусловлено, с одной стороны, гиподиагностикой аллергопатологии, а с другой – несостоятельностью классификации МКБ-10, где аллергические заболевания не выделены в единую группу, а распределены по другим основным классам заболеваний. Гиподиагностика АЗ обусловлена как низкой обращаемостью населения на ранних стадиях заболеваний, так и нехваткой специалистов в различных регионах России. Так, АР, по данным официальной статистики, страдает от 0,1 до 0,4% населения, а по данным эпидемиологических исследований, до 7 до 12% [1].

БА, по данным обращаемости, встречается менее чем у 1% населения, а по данным популяционных исследований, охватывает от 7 до 11% населения. По данным разных авторов, 30–50% больных АР страдают атопической БА, в то же время большинство больных БА отмечают симптомы АР [1].

По официальным данным, в России уровень распространенности аллергии составляет от 5 до 20,5%, а по результатам эпидемиологических исследований, проведенных в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, этот показатель соответствует 17,5–30% [2].

Мультифакторное влияние окружающей среды (ухудшение экологических показателей, качества продуктов, воды; выхлопные газы, табачный дым) сказывается на течении аллергических заболеваний. Кроме того, для сезонных аллергических заболеваний существует характерная зависимость между активностью паллиации и активностью симптомов аллергии.

Аллергия – аллерген-специфическая повышенная чувствительность организма к веществам различной природы – антигенам, в основе которой лежит реакция гиперчувствительности, механизмы развития которой различны. На сегодняшний день, согласно классификации P. Gell и R. Coombs, выделяют четыре типа реакции. В основе I, II и III типов лежит взаимодействие антигена (аллергена) и антитела, IV тип реакции связан с наличием антиген-специфических лимфоцитов.

Исследования подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов играет основную роль в их патогенезе, причем одни и те же клетки и медиаторы вызывают и поддерживают воспаление в слизистой оболочке и носа, и бронхов. Провокационный бронхиальный тест с

предполагаемым причинно-значимым аллергеном у больных с АР ведет к астматическому ответу с вовлечением воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов в слизистую оболочку носовых ходов, а провокационный назальный тест с воздействием аллергена на слизистую оболочку носа, в свою очередь, вызывает развитие воспаления в бронхах [3–5].

Приведенные факты обосновывают концепцию «единых дыхательных путей», которая демонстрирует тесную связь между АР и БА и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться и усиливаться взаимосвязанными механизмами. Поэтому больные с АР должны быть обследованы на предмет наличия БА. В свою очередь, больным с БА необходимо провести диагностику АР, лечение должно быть направлено и на подавление аллергического воспаления как в верхних, так и в нижних дыхательных путях [6; 7, с. 245–250].

Хроническое течение заболевания разной степени тяжести и риска развития обострения оказывает влияние на все сферы жизнедеятельности человека (физическую, психоэмоциональную, финансово-экономическую). Кроме того, больные аллергопатологией требуют больших затрат со стороны государственной системы здравоохранения, что связано с потребностью в стационарном или амбулаторном лечении и с потерей трудоспособности. Поэтому своевременная качественная диагностика и подбор рациональной фармакотерапии являются необходимым звеном для стабилизации течения заболевания и профилактики развития возможных обострений [8].

Несмотря на то что обострение АР не является жизнеугрожающей ситуацией, он нередко обуславливает формирование БА и негативно влияет на течение БА в случае сочетания этих заболеваний у одного пациента. Ведение больных АР требует значительных и все возрастающих финансовых затрат [8].

Многие врачи и пациенты недооценивают серьезность влияния АР на качество жизни больных. А между тем наличие АР отражается на качестве сна, когнитивных функциях, работоспособности, учебной активности, психосоциальных сферах жизнедеятельности.

ПАТОГЕНЕЗ IGE-ЗАВИСИМОГО ВОСПАЛЕНИЯ

АР – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко аносмией [8]. Клиническими проявлениями аллергического воспаления являются симптомы, присущие как ранней стадии аллергического воспаления (зуд, чихание, ринорея, слезотечение и др.), так и поздней стадии (заложенность носа, воспалительные реакции, экзантемы, бронхообструкция и др.).

Такие заболевания, как АР, АК (аллергическая крапивница) и БА, развиваются преимущественно по I типу аллергических реакций: происходит образование IgE-антител,

фиксирующихся на специализированных рецепторах, представленных на эозинофилах, тучных клетках и базофилах. При взаимодействии антигена с этими антителами происходит активация клеток, высвобождение и секреция из них медиаторов – активных посредников аллергии (интерлейкинов, цитокинов, гистамина). Медиаторы аллергии воздействуют на периферические ткани и способствуют развитию отека, сокращению гладкой мускулатуры, вызывают гиперсекрецию слизи, раздражение нервных окончаний, что лежит в основе клинических проявлений аллергии. Такие реакции называются аллергическими реакциями немедленного типа [9].

В процесс развития аллергической сенсibilизации вовлекается и слизистая оболочка дыхательных путей. Молекулярную проницаемость стенок слизистых оболочек для пептидных молекул, сохранивших аллергенные свойства, изучают уже давно. Известно, что трансплантация легких от донора без респираторной аллергии реципиенту, больному БА, сопровождается полным исчезновением симптомов бронхообструкции. Эпителиальные клетки больных с атопией обладают повышенной проницаемостью к аллергенам и обеспечивают их более легкий доступ к дендритным клеткам. Вероятно, биохимические свойства самого аллергена, способность его компонентов влиять на эпителий, иммунокомпетентные клетки, продукцию цитокинов также оказывают влияние на повышение проницаемости слизистой оболочки [9].

Как для ранней, так и для поздней фазы аллергического ответа характерно индуцированное аллергеном высвобождение цистеиниловых лейкотриенов из клеток воспаления, в т. ч. тучных клеток, эозинофилов, базофилов, макрофагов и моноцитов.

Цистеиниловые лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) участвуют в развитии гиперреактивности и образовании воспалительного экссудата в дыхательных путях при АР и БА благодаря четырем основным механизмам:

- *Привлечение эозинофилов* в дыхательные пути – важный этап патогенеза аллергических заболеваний, приводящий к генерации очага воспаления.

- *Повышение проницаемости капилляров*, приводящее к экссудации плазмы из микроциркуляторного русла и формированию отека.

- *Увеличение секреции слизи*, которая вместе с белками плазмы и распадающимися клетками образует слизистые пробки.

- *Выраженный бронхоспазм*, обусловленный констрикторным действием лейкотриенов на гладкомышечные клетки дыхательных путей. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены могут способствовать гипертрофии и ремоделированию гладкой мускулатуры бронхов. Показано, что синтез лейкотриенов активируется при контакте организма с аллергеном и как неспецифический механизм при контакте с поллютантами, после охлаждения дыхательных путей или физических упражнений.

Особенностью высвобождения лейкотриенов из клеток, в отличие от многих других биологически активных веществ, является их немедленный выброс в ткани (без депонирования в секреторных гранулах). Общий биоло-

гический эффект лейкотриенов – непосредственное участие в сложных биохимических реакциях аллергической и воспалительной альтерации.

Антилейкотриеновые препараты являются антагонистами $CysLT_1$ -рецепторов, блокируют эффекты цистеиниловых лейкотриенов, обладают противовоспалительной активностью.

Антилейкотриеновые препараты могут использоваться для лечения:

1. АР как противовоспалительное средство, а также для исключения полипрагмазии (блокаторы лейкотриеновых рецепторов возможно применять в виде монотерапии вместо назначения нескольких топических препаратов).
2. Для контроля ночных симптомов АР, в частности заложенности носа.
3. В качестве дополнительной терапии АР в комбинации с антигистаминными препаратами и/или интраназальными ГКС.
4. Для стартовой терапии легкой БА.
5. Для БА средней степени и тяжелого течения для усиления терапевтического эффекта иГКС или комбинированной терапии с целью улучшения контроля БА и снижения доз иГКС.

К тому же дополнительно применение антилейкотриеновых препаратов целесообразно в терапии аспириновой БА, для профилактики приступов при астме физического усилия, для терапии пациентов с БА и ожирением, а также БА у курильщиков и др.

ПРИНЦИПЫ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

Основными принципами аллергодиагностики при данных заболеваниях является выявление аллерген-специфических антител или сенсibilизированных лимфоцитов или продуктов специфического взаимодействия антигена и организма больного, а основными методами – проведение кожных скарификационных тестов и определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови больного. Также большую роль в диагностике и дифференциальной диагностике атопических заболеваний играет правильно собранный анамнез. Кожные аллергологические пробы проводят диагностическими аллергенами в аллергологических кабинетах специально обученным персоналом. Обычно используют пробы уколом (прик-тест) или скарификационные кожные тесты. С помощью кожного тестирования выявляется наличие сенсibilизации к аллергенам. Определение уровня аллерген-специфических IgE в сыворотке крови проводится при невозможности выполнения кожного аллергологического тестирования, а также при неудовлетворительных результатах кожных проб для уточнения спектра сенсibilизации. Определение аллерген-специфических антител в сыворотке крови может быть проведено радиоаллергосорбентным, радиоиммунным, иммуноферментным или хемилюминесцентным методами при помощи стандартных наборов (панелей) диагностикумов [7].

Наиболее частыми ингаляционными причинно-значимыми аллергенами, ответственными за развитие АР, являются: компоненты домашней пыли, в т. ч. клещи рода *Dermatophagoides*, эпидермальные аллергены, пыльца растений, споры простейших грибов. Важно помнить, что симптомы аллергического воспаления возникают при каждом контакте с причинно-значимым аллергеном. АР редко встречается без других сопутствующих АЗ, в патогенезе которых присутствует аллергическое воспаление. Исследования подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов играет основную роль в их патогенезе, причем одни и те же клетки и медиаторы вызывают и поддерживают воспаление в слизистой оболочке и носа, и бронхов. Провокационный бронхиальный тест с предполагаемым причинно-значимым аллергеном у больных с АР ведет к астматическому ответу с вовлечением воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов в слизистой оболочке носовых ходов, а провокационный назальный тест с воздействием аллергена на слизистую оболочку носа, в свою очередь, вызывает развитие бронхоспазма.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

При выявлении причинно-значимого аллергена следует как можно скорее приступить к лечению, основными этапами которого являются:

- Элиминация – сокращение или полное отсутствие контакта с причинно-значимыми аллергенами является важным методом лечения аллергопатологии и подразумевает удаление потенциального источника аллергена из окружения больного (в случае с бытовой и эпидермальной

сенсибилизацией), смену климата на период цветения причинно-значимых растений, назальный душ, а также использование средств, препятствующих проникновению аллергена в слизистую, таких как назальные фильтры или препараты, образующие на слизистой носа барьерную микропленку.

- Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Для АР, АК и БА единственным болезнью-модифицирующим вариантом лечения на сегодняшний день является АСИТ. Суть метода заключается в последовательном и систематическом введении постепенно возрастающих доз причинно-значимого аллергена в организм больного инъекционным или сублингвальным методом, в результате чего формируется иммунологическая толерантность. Благодаря такой терапии снижается интенсивность симптомов заболевания, степень тяжести течения болезни, частота обострений, потребность в лекарственных средствах, предотвращается трансформация более легких форм заболевания в более тяжелые [10–12].

- Фармакологическое воздействие. Терапия АР имеет ступенчатый подход (табл.).

Исходя из имеющихся литературных данных, известно, что антигистаминные препараты повышают порог развития бронхоспазма после провокации гистамином, упражнениями, аденозином и в меньшей степени аллергенами [14–16]. В сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов они усиливают контроль над патогенетическими механизмами высвобождения провоспалительных медиаторов в раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [17]. Кроме того, антигистаминные препараты H1 приводят к умеренному бронходилатирующему эффекту. Их полезные бронхозащитные и бронхолитические эффекты при астме носят, по-видимому, дозозависимый характер [15–24].

- **Таблица.** Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита (адапт. из [13])

- **Table.** A stepwise approach to the treatment of allergic rhinitis (adapted from [13])

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> • Пероральные антигистаминные • Интраназальные антигистаминные • Интраназальные кромоны • Антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> • Интраназальные ГКС (предпочтительно) • Пероральные антигистаминные препараты • Интраназальные антигистаминные препараты • Антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация ИНГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> • Пероральные антигистаминные • Интраназальные антигистаминные • Антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть терапию тяжелого АР (в сочетании с БА) омализумабом • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
<ul style="list-style-type: none"> • Деконгестанты (интраназальные или пероральные) • Антихолинергические препараты 			Глюкокортикостероиды (пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

БА тесно связана с АР с точки зрения эпидемиологии, анатомии, физиологии, иммунопатологии, также присутствует определенная схожесть в ответе на симптоматическую терапию [25]. Например, у пациентов с легкой интермиттирующей (сезонной) астмой и сопутствующим АР было продемонстрировано, что антигистаминные препараты в дозах, рекомендованных производителями, не только облегчают симптомы ринита, но и значительно улучшают симптомы астмы [26, 27].

При умеренной персистирующей астме некоторые Н1-антигистаминные препараты имеют дозозависимые клинические преимущества [18–24], включая стероидосберегающий эффект [19].

Н1-антигистаминные препараты в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов могут иметь значимый эффект при лечении БА легкой и средней степени тяжести [28, 29].

Таким образом, целесообразность применения современных Н1-антигистаминных препаратов 2-го поколения при астме обладает реальной актуальностью. С введением новых Н1-антигистаминных препаратов с улучшенным соотношением пользы и риска, которые можно использовать в высоких дозах с минимальными побочными эффектами со стороны центральной нервной системы, эта перспектива, вероятно, станет более заметной в будущем.

Топические ГКС являются наиболее востребованными в терапии АР, т. к. обладают высокой местной активностью и практически не вызывают системного действия. ИнГКС, содержащие беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фураат и мометазона фураат, оказывают противовоспалительное, противоотечное и мембраностабилизирующее действие. Топические ГКС не подавляют иммунный ответ на бактериальную инфекцию, что обусловлено отсутствием влияния на нейтрофилы и бактериофаги. Начало терапевтического воздействия относится ко второму-третьему дню приема, максимум эффекта развивается на 2–3-й нед. регулярного применения. ИнГКС эффективно уменьшают такие симптомы, как ринорея, заложенность носа, зуд и чихание, поэтому данные препараты рекомендовано использовать в качестве базисной терапии АР. Стоит заметить, однако, что симптомы различных по этиологии ринитов идентичны, поэтому до назначения лечения должна быть проведена дифференциальная диагностика. Необходимо помнить, что ИнГКС не могут помочь при структурных нарушениях полости носа, новообразованиях в полости носа и других состояниях, поэтому для грамотной дифференциальной диагностики осмотр и консультация лор-врача необходимы всем пациентам с АР.

В случаях недостаточной эффективности монотерапии АР препаратами первой линии (антигистаминные средства 2-го поколения, ИнГКС) целесообразно использовать комбинации препаратов, рекомендованных ARIA. Поскольку АР часто сочетается с другими атопическими заболеваниями, применение комбинации системных антиаллергических средств (антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов) и топических

ГКС является наиболее эффективным терапевтическим подходом. В случае наличия у пациента легкой БА и АР можно рассматривать лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов как стартовую терапию. При монотерапии АР Н1-антигистаминными препаратами следует учитывать низкий эффект данных веществ на заложенность носа и гиперсекрецию слизи [30], что компенсируется добавлением к терапии антилейкотриеновых препаратов, которые показывают высокую эффективность в купировании именно этих симптомов, которые зачастую доставляют выраженный дискомфорт пациентам и приводят к снижению качества жизни.

Комбинация антагониста лейкотриеновых рецепторов и Н1-антигистаминного препарата 2-го поколения в настоящий момент доступна в варианте «левоцетиризин + монтелукаст» (Монтлезир) 5 мг + 10 мг. Исследования эффективности данной комбинации показали ее преимущество перед монотерапией монтелукастом или левоцетиризином [31, 32]. Таким образом, сочетание монтелукаста с антигистаминными средствами дает дополнительные значимые преимущества в уменьшении назальных симптомов, а также повышает приверженность пациента к лечению, т. к. вместо приема нескольких препаратов можно ограничиться приемом одного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные комплексных клиничко-иммунологических, аллергологических и морфофункциональных исследований у больных АР и атопической БА при различных вариантах течения подтверждают единство механизмов развития аллергического воспаления дыхательного тракта при АР, БА и их сочетаниях. Это позволяет научно обосновать необходимость комплексного терапевтического воздействия на различные звенья иммунного ответа при аллергическом воспалении в зависимости от степени тяжести, фазы, длительности заболевания, возраста пациентов и сопутствующих патологий. Подбор адекватной терапии АР, атопической БА и их сочетаний позволяет эффективно контролировать клиническое течение и прогноз заболевания.

В современной терапии аллергических заболеваний лечащий врач вынужден балансировать между локальным и системным воздействием на организм пациента. Преимущества локальной терапии известны и сопряжены с высокой безопасностью применяемых препаратов. Преимущества системного воздействия – контроль аллергического воспаления во всем организме, быстрое действие препаратов, более высокий комплаенс у пациентов. В связи с этим не вызывает сомнений актуальность дальнейшей разработки комбинированных препаратов системного действия с высоким профилем безопасности, применение которых сделает терапию аллергических заболеваний проще, удобнее и эффективнее для пациента.



Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2021
Принята в печать / Accepted 03.02.2021

Список литературы

- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
- Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Современный подход к лечению респираторной аллергии. *Болезни органов дыхания. Consilium Medicum.* 2016;(1):28–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27593498>.
- Koberlein J., Kothe A.C., Sieber J., Mosges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(2):148–156. doi: 10.12932/AP0264.31.2.2013.
- Ильина Н.И. Аллергия – это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012;(2):2–5. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b7/1.pdf>.
- Гущин И.С., Курбачева О.М. *Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия.* М.: Фармарус Принт; 2010. 228 с.
- Aynaci S., Cakli H., Cingi E. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *ACTA Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25(4):214–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16482978>.
- Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.) *Аллергология и иммунология. Национальное руководство.* М.: Геотар-Медиа; 2009. 656 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409039.html>.
- Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. *РАЖ.* 2018;15(4):43–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36285923>.
- Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012;(2):18–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21405537>.
- Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Традиции, достижения и инновации в современной аллергологии. *Физиология и патология иммунной системы.* 2010;14(1):3–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23709675>.
- Гущин И.С. *Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.* М.: Фармарус Принт; 1998. 252 с.
- Хаитов Р.М., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Bachert C., Hellings P.W. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *РАЖ.* 2020;17(1):7–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42610680>.
- Holgate S.T. Experimental models in asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(Suppl. 3):82–86. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3082.x.
- Simons F.E. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy.* 1999;29(3 Suppl.):98–104. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3098.x.
- Wood Baker R., Holgate S.T. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(5):1005–1014. doi: 10.1016/0091-6749(93)90213-y.
- Roquet A., Dahlén B., Kumlin M., Ihre E., Anstrén G., Binks S., Dahlén S.E. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1856–1863. doi: 10.1164/ajrccm.155.6.9196086.
- Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P., Yernault J.C., Delaunois L., Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2216–2224. doi: 10.1183/09031936.97.10102216.
- Busse W.W., Middleton E., Storms W., Dockhorn R.J., Chu T.J., Grossman J. et al. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):122–127. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542104.
- Gould C.A.L., Ollier S., Aurich R., Davies R.J. A study of the clinical efficacy of azelastine in patients with extrinsic asthma, and its effect on airway responsiveness. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26(5):515–525. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05291.x.
- Bousquet J., Emonot A., Germouty J., Molina C., Montané F., Perrin-Fayolle M. et al. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy.* 1990;65(6):504–508. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1979473>.
- Ekström T., Osterman K., Zetterström O. Lack of effect of loratadine on moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75(3):287–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7552933>.
- Spector S.L., Nicodemus C.F., Corren J., Schanker H.M., Rachelefsky G.S., Katz R.M., Siegel S.C. Comparison of the bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(2):174–181. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70005-6.
- Baena-Cagnani C.E., Berger W.E., DuBuske L.M., Gurné S.E., Stryczak P., Lorber R., Danzig M. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130(4):307–313. doi: 10.1159/000070218.
- Simons F.E. Allergic rhinobronchitis: the asthma/allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt. 1):534–540. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70320-9.
- Corren J., Harris A.G., Aaronson D., Beaucher W., Berkowitz R., Bronsky E. et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6 Pt. 7):781–788. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70274-4.
- Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S.R., Glovsky M.M., Grossman J., Kaiser H. et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(5 Pt. 1):923–932. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70090-0.
- Shamsi Z., Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol.* 2000;15(S1):3–30. doi: 10.1002/1099-1077(200010)15:1+<:AID-HUP247>3.0.CO;2-S.
- Reicin A., White R., Weinstein S., Finn J.A., Nguyen H., Peszek I. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med.* 2000;160(16):2481–2488. doi: 10.1001/archinte.160.16.2481.
- Simons F.E. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203–2217. doi: 10.1056/NEJMr033121.
- Ciebiada M., Górski-Ciebiada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):664–671. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61098-8.
- Panchal S., Patil S., Barkate H. Evaluation of efficacy and safety of montelukast and levocetirizine FDC tablet compared to montelukast and levocetirizine tablet in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, multicentre, phase III trial. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;7(1):83. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20205625.

References

- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
- Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Modern approach to the treatment of respiratory allergy. *Bolezni organov dykhaniya. Consilium Medicum = Respiratory Organs Diseases. Consilium Medicum.* 2016;(1):28–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27593498>.
- Koberlein J., Kothe A.C., Sieber J., Mosges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(2):148–156. doi: 10.12932/AP0264.31.2.2013.
- Ilyina N.I. Allergy is a multidisciplinary problem. Only at the intersection of specialties can you achieve success in its treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya = Effective Pharmacotherapy.* 2012;(2):2–5. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b7/1.pdf>.
- Gushchin I.S., Kurbacheva O.M. *Allergy and allergen-specific immunotherapy.* Moscow: Farmarus Print; 2010. 228 p. (In Russ.)
- Aynaci S., Cakli H., Cingi E. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *ACTA Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25(4):214–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16482978>.
- Khaitov R.M., Il'ina N.I. (eds.) *Allergology and immunology. National leadership.* Moscow: Geotar-Media; 2009. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409039.html>.
- Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. Federal Clinical Recommendations. Allergic Rhinitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2018;15(4):43–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36285923>.

9. Nazarova E.V., Ilyina N.I. Allergic rhinitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya = Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology*. 2012;(2):18–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21405537>.
10. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
11. Khaitov R.M., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Traditions, success and innovations in modern allergology. *Fiziologiya i patologiya immunnyy sistemy. Immunofarmakogenomika = Physiology and pathology of the immune system*. 2010;14(1):3–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23709675>.
12. Gushchin I.S. *Allergic inflammation and its pharmacological control*. Moscow: Farmarus Print; 1998. 252 p. (In Russ.)
13. Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C., Hellings P.W. et al. 2019 ARIA: Care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42610680>.
14. Holgate S.T. Experimental models in asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(Suppl. 3):82–86. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3082.x.
15. Simons F.E. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3 Suppl.):98–104. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3098.x.
16. Wood Baker R., Holgate S.T. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(5):1005–1014. doi: 10.1016/0091-6749(93)90213-y.
17. Roquet A., Dahlén B., Kumlin M., Ihre E., Anstrén G., Binks S., Dahlén S.E. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1856–1863. doi: 10.1164/ajrccm.155.6.9196086.
18. Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P., Yernault J.C., Delaunois L., Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2216–2224. doi: 10.1183/09031936.97.10102216.
19. Busse W.W., Middleton E., Storms W., Dockhorn R.J., Chu T.J., Grossman J. et al. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):122–127. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542104.
20. Gould C.A.L., Ollier S., Aurich R., Davies R.J. A study of the clinical efficacy of azelastine in patients with extrinsic asthma, and its effect on airway responsiveness. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(5):515–525. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05291.x.
21. Bousquet J., Emonot A., Gormont J., Molina C., Montané F., Perrin-Fayolle M. et al. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy*. 1990;65(6):504–508. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1979473>.
22. Ekström T., Osterman K., Zetterström O. Lack of effect of loratadine on moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75(3):287–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7552933>.
23. Spector S.L., Nicodemus C.F., Corren J., Schanker H.M., Rachelefsky G.S., Katz R.M., Siegel S.C. Comparison of the bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(2):174–181. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70005-6.
24. Baena-Cagnani C.E., Berger W.E., DuBuske L.M., Gurné S.E., Stryczak P., Lorber R., Danzig M. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130(4):307–313. doi: 10.1159/000070218.
25. Simons F.E. Allergic rhinobronchitis. the asthma/allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(3 Pt. 1):534–540. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70320-9.
26. Corren J., Harris A.G., Aaronson D., Beaucher W., Berkowitz R., Bronsky E. et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt. 7):781–788. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70274-4.
27. Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S.R., Glovsky M.M., Grossman J., Kaiser H. et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(5 Pt. 1):923–932. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70090-0.
28. Shamsi Z., Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol*. 2000;15(S1):3–30. doi: 10.1002/1099-1077(200010)15:1+<:AID-HUP247>3.0.CO;2-S.
29. Reicin A., White R., Weinstein S., Finn J.A., Nguyen H., Peszek I. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2481–2488. doi: 10.1001/archinte.160.16.2481.
30. Simons F.E. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2203–2217. doi: 10.1056/NEJMr033121.
31. Ciebada M., Górska-Ciebada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):664–671. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61098-8.
32. Panchal S., Patil S., Barkate H. Evaluation of efficacy and safety of montelukast and levocetirizine FDC tablet compared to montelukast and levocetirizine tablet in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, multicentre, phase III trial. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;7(1):83. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20205625.

Информация об авторах:

Смирнов Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник отделения «бронхиальная астма», Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; allergologsmirnov@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением «бронхиальная астма», Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Information about the authors:

Dmitriy S. Smirnov, Junior Research Associate, Bronchial Asthma Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; allergologsmirnov@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Bronchial Asthma Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia