В помощь практическому врачу

© Коллектив авторов, 2021

Хаитов М.Р.^{1,2}, Продеус А.П.^{3,4}, Козлов И.Г.^{5,6}

Воспаление – друг или враг?

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», 123317, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа», 107023, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Воспаление и его роль в патогенезе многочисленных заболеваний является предметом изучения и причиной дискуссий на международных и российских научно-медицинских мероприятиях с участием врачей различных специальностей. Эта тема обсуждалась и на междисциплинарной панельной дискуссии «Воспаление – друг или враг?» с участием ведущих экспертов в области иммунологии, аллергологии и клинической фармакологии, состоявшейся в рамках 17-го Международного междисциплинарного конгресса по аллергологии и иммунологии (Москва, 23–25 июня 2021 г.). Взаимосвязь аллергии и интенсивного воспалительного процесса в результате действия иммунных механизмов, лежащая в основе аллергических заболеваний, в последние годы требует все большего внимания врачебного сообщества вследствие неуклонного повышения распространенности аллергических заболеваний. В терапии таких заболеваний по-прежнему значимое место принадлежит глюкокортикостероидам, за открытие структуры и биологических эффектов которых в 1950 г. была присуждена Нобелевская премия. Широкий спектр физиологических и фармакологических эффектов глюкокортикоидов, в частности противовоспалительный, неспецифический мембраностабилизирующий и противоотечный, противоаллергический и иммуносупрессивный, противошоковый и др., делает эти препараты почти универсальными лекарственными средствами, которые показаны при многих патологических состояниях на том или ином этапе их развития. Особое внимание во время дискуссии было уделено препарату Дипромета®, бетаметазону в удобном для использования преднаполненном шприце, что делает его применение актуальным при широком спектре заболеваний и состояний.

Ключевые слова: воспаление; аллергические заболевания; инсектная аллергия; анафилактические реакции; ревматические заболевания; COVID-19; глюкокортикостероиды; бетаметазона натрия фосфат; бетаметазона дипропионат

Статья получена: 13.09.2021. **Принята в печать:** 16.11.2021.

Для цитирования: Хаитов М.Р., Продеус А.П., Козлов И.Г. Воспаление – друг или враг? Иммунология. 2021; 42 (6): 670–676. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-670-676>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Козлов Иван Генрихович –
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры организации
и управления в сфере обращения
лекарственных средств
ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет);
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Д. Рогачева»
Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: immunopharmacology@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9694-5687>

Khaitov M.R.^{1,2}, Prodeus A.P.^{3,4}, Kozlov I.G.^{5,6}

Inflammation – friend or enemy?

¹ National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

³ G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9 of Moscow City Department of Healthcare, 123317, Moscow, Russian Federation

⁴ Higher Medical School, 107023, Moscow, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

⁶ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

Inflammation and its role in the pathogenesis of numerous diseases is the subject of research and the field for discussions at International and Russian scientific and medical events with the participation of physicians of different specialties. This topic was also discussed at the interdisciplinary panel discussion «Inflammation – friend or enemy?» with the participation of leading experts in the field of immunology, allergology and clinical pharmacology, held within the framework of the 17th International Interdisciplinary Congress on Allergology and Immunology (Moscow, June 23–25, 2021). The interrelation of allergy and the expressed inflammatory process as a result of the action of immune mechanisms underlying allergic diseases in recent years requires increasing attention of the medical community due to the steady increase of the prevalence of allergic diseases. A significant place in the treatment of such diseases still have glucocorticosteroids, the discovery of the structure and biological effects of which was awarded by Nobel Prize in 1950. A wide range of physiological and pharmacological effects of glucocorticoids, in particular, antiinflammatory, nonspecific membrane stabilizing and decongestion, antiallergic and immunosuppressive, antishock, etc., makes these compounds almost universal drugs that are indicated for many pathological conditions at different stages of their development. Special attention during the discussion was paid to the Diprometa[®] preparation, betamethasone in a convenient pre-filled syringe, which makes its use relevant for a wide range of diseases and conditions.

Keywords: inflammation; allergic diseases; insect allergy; anaphylactoid reactions; rheumatic diseases; COVID-19; glucocorticosteroids; betamethasone sodium phosphate; betamethasone dipropionate

Received: 13.09.2021. **Accepted:** 16.11.2021.

For citation: Khaitov M.R., Prodeus A.P., Kozlov I.G. Inflammation – friend or enemy? Immunologiya. 2021; 42 (6): 670–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-670-676> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Огромный интерес врачей всех специальностей вызвал 17-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии, который состоялся 23–25 июня 2021 г. в Москве. В рамках конгресса с успехом прошла междисциплинарная панельная дискуссия «Воспаление – друг или враг?», посвященная теме, актуальной во все времена, – воспалению. В дискуссии приняли участие ведущие эксперты в области иммунологии, аллергологии и клинической фармакологии: Хайтов Муса Рахимович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России); Продеус Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор (ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа»); Козлов Иван Генрихович, доктор медицинских наук, профессор [ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России].

«Это отчасти философский вопрос, решить который, мы, наверное, сейчас не сможем, – начал обсуждение модератор дискуссии, профессор Иван Генрихович Козлов. – Процесс воспаления парадоксален – оно может быть "другом" или "врагом" в разных ситуациях, потому что до конца мы не понимаем: воспаление – это физиологический или патологический процесс. Каждый день сотни миллионов пациентов приходят к врачам десятков разных специальностей, которые проводят диагностику и ставят совершенно разные диагнозы, на основании которых назначают различное лечение. Но в основе этих болезней часто лежит именно воспаление».

Согласился с Иваном Генриховичем член-корреспондент РАН, профессор Муса Рахимович Хайтов: «Действительно, вопрос в заголовке сегодняшней панельной дискуссии – философский. С одной стороны, первая врачебная реакция – конечно, воспаление нужно лечить. С другой стороны, с точки зрения патогенеза, воспаление необходимо для выздоровления, например при бактериальных или вирусных инфекционных про-

For correspondence

Ivan G. Kozlov – MD, PhD, Professor,
Professor at the Chair of Organization
and Management in the Field
of Medicines Circulation,
I.M. Sechenov First MSUM
of the MOH of Russia
(Sechenov University);
Dmitry Rogachev NMRC PHOI
of the MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation

E-mail: immunopharmacology@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9694-5687>

Участники дискуссии профессор И.Г. Козлов, член-корреспондент РАН М.Р. Хаитов, профессор А.П. Продеус

цессах, хотя при COVID-19 мы видим, к чему приводит “гипервоспаление”, когда формируется “цитокиновый шторм” и развитие самых тяжелых ситуаций провоцируется именно этим процессом».

В своем докладе М.Р. Хаитов сделал акцент на аллергическое воспаление, поскольку оно играет огромную роль в жизни человека. Распространенность аллергических заболеваний велика – до 30 % населения Земли страдают от разных форм аллергических заболеваний. Собственные данные Института иммунологии ФМБА России подтверждают, что наша страна находится в общем тренде. Согласно прогнозам ЕААСИ (Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии), ведущей организации в мире, занимающейся проблемами аллергологии и клинической иммунологии, членом которой является РААКИ, через 15–20 лет более половины населения всего мира будет страдать той или иной формой аллергии. Получается, что мы живем не только в эпоху пандемии COVID-19, но и в эпоху эпидемии аллергических заболеваний. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных уголках мира, выявляют не только увеличение числа случаев аллергических заболеваний, но и повышение тяжести их течения.

Аллергия характеризуется не только гипериммунным ответом, возникающим при нарушении баланса между сенсибилизацией и толерантностью, но и взаимосвязью большого количества факторов: генетических, внешних воздействий и окружающей среды. Например, дети, живущие в промышленных регионах, имеют больше шансов заболеть респираторными заболеваниями, спровоцированными промышленными загрязнениями, по сравнению с детьми, проживающими в сельской местности, и значительно чаще страдают аллергическими реакциями. Это подтверждается результатами международных масштабных исследований PARCIVAL, GABRIELA и собственными данными Института иммунологии ФМБА России.

Аллергическое воспаление – комплексный процесс, в который вовлечено огромное число провоспалитель-

ных клеток, их рецепторов, медиаторов, цитокинов и интерлейкинов. Поэтому у врачей в арсенале есть выбор препаратов, действующих на различные звенья патогенеза. В соответствии с современной классификацией, всем хорошо известны антигистаминные и антилейкотриеновые лекарственные средства, появились и новые препараты для иммунобиологической терапии.

Разрабатываются новые классы препаратов. В Институте иммунологии ФМБА России в настоящее время есть 2 препарата, в основе действия которых лежит интерференция РНК. Первый препарат содержит молекулы малых интерферирующих РНК, блокирующих ИЛ-4, и катионный пептид для доставки препарата. Он создан для терапии бронхиальной астмы (БА), одного из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, течение которого со временем только утяжеляется. Уже проведен полный комплекс доклинических исследований, продемонстрирована высокая эффективность препарата на модели аллергической БА у мышей. Ингаляционное введение препарата приводит к снижению гиперреактивности бронхов на 20–30 % и к снижению эозинофильного воспаления в ткани легких на 30 %. Также препарат обладает низкой токсичностью. При поддержке программы «Фарма-2020» проведено доклиническое исследование еще одного препарата, блокирующего не только ИЛ-4, но и ИЛ-13. Действие этого препарата также основано на интерференции РНК. Препарат предназначен для лечения аллергического ринита, в дальнейшем планируется расширение показаний для профилактики и терапии обострений БА.

По-прежнему большое внимание привлекает группа глюкокортикостероидных препаратов, которые действуют системно и оказывают влияние фактически на все звенья, определяющие развитие аллергических реакций. М.Р. Хаитов отметил препарат бетаметазон, который применяется как местно, так и системно. Системный вариант – препарат Дипромета®, содержащий 2 соли бетаметазона – натрия фосфат и дипропионат. Бе-

Выступает член-корреспондент РАН М.Р. Хаитов

таметазона натрия фосфат – водорастворимая фракция быстрого действия – после внутримышечного введения сразу адсорбируется из места введения и блокирует немедленную, острую реакцию развития аллергического процесса. В то же время бетаметазона дипропионат – медленно и длительно действующая фракция, которая позволяет снизить проявления аллергического ответа впоследствии. Препарат Дипромета® показан при таких острых состояниях, как ангионевротический отек, реакции на укусы (яд) насекомых, и других аллергических состояниях. Нужно отметить, что лекарственная форма очень удобна: Дипромета® выпускается в виде преднаполненного шприца, и пациент может его использовать самостоятельно. Конечно, у всех пациентов с аллергией и атопией должен быть препарат, который прост и удобен в применении, позволяет не терять время в экстренной ситуации.

Безусловно, мы живем в эпоху эпидемии аллергии, и если говорить об аллергическом воспалении, это все-таки «враг», поэтому можно только приветствовать появление таких препаратов, как Дипромета®, которые быстро и эффективно купируют признаки и симптомы обострения аллергических заболеваний и удобны для пациентов.

С точки зрения клинического фармаколога, отметил профессор Иван Генрихович Козлов, существует ряд препаратов, которые перевернули мир. Мы их все хо-

рошо знаем: антибиотики, цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикостероиды. В 1950 г. Нобелевская премия была присуждена ученым, положившим начало эре использования этой группы препаратов в клинической практике. Эдвард Кендалл, изучая физиологические механизмы стресса и понимая, что стресс должен чем-то регулироваться, открыл кортизон, Тадеуш Райхштайн его синтезировал, а Филипп Хенч впервые применил для лечения пациента с ревматоидным артритом. С этого времени наступила «эра глюкокортикостероидов», которые на сегодняшний день являются самым мощным инструментом борьбы с воспалением разной локализации, мощным патогенетическим инструментом.

В ревматологии применение глюкокортикоидов от «первых шагов» до сегодняшнего дня остается весьма значительным – они используются для лечения широкого круга заболеваний. Необходимость их использования при ревматологической патологии не вызывает сомнений, они применяются как для системной, так и для локальной терапии. В частности бетаметазон, о котором мы сегодня говорим, является одним из наиболее широко применяемых противовоспалительных препаратов для лечения неинфекционных синовитов и тендинитов, учитывая его особенности – наличие в составе «быстрой» и «медленной» фракций и крайне малый размер кристаллов, что очень важно при внутри-

Выступает профессор И.Г. Козлов

суставном и околосохжильном введении. Форма выпуска препарата Дипромета® очень удобна – в шприц при необходимости можно добавить, например, анестетик. А очень маленький размер кристаллов позволяет использовать тонкую иглу для введения препарата и минимизирует риск развития микрокристаллических артритов.

Отношение к глюкокортикостероидам в других областях медицины периодически менялось, в последний раз в связи с пандемией COVID-19, когда Всемирная организация здравоохранения сначала запретила их применение, а сейчас они входят в стандартную схему терапии во всех странах именно по поводу острого воспаления, поскольку обычно ниша глюкокортикостероидов – это длительные хронические процессы, с которыми трудно справиться. В нашей клинической практике глюкокортикостероиды были, есть и будут в обозримой перспективе.

Профессор Андрей Петрович Продеус отметил, что с практической точки зрения применение глюкокортикостероидов в педиатрии – это острые или тяжелые состояния. Например, укусы жалящих насекомых – одна из частых причин развития острых системных реакций. По данным Т.Г. Федосковой (Институт иммунологии ФМБА России), аллергия к укусам жалящих насекомых встречается в 0,1–0,4 %, к нежалящим – 1,7–17,5 %, а, по данным исследователей из Казани, частота ана-

филактических и анафилактических реакций составила 11 % от всех укусов насекомых, что, конечно, очень много. В Центр иммунологии при ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы ежегодно обращается более 25 000 маленьких пациентов с аллергопатологией; из практики известно, что распространенность проявлений инсектной аллергии у таких детей составляет 34 %, из них у 67 % детей имеются выраженные местные реакции, а у 8 % детей – системные реакции различной степени тяжести. Наибольшей опасности подвержены дети не малого возраста, а от 5 до 7 и от 8 до 13 лет. Чаще всего реакцию вызывают укусы комаров из нежалящих насекомых и ос из жалящих, что скорее всего связано с более высокой распространенностью и агрессивностью ос по сравнению с пчелами. Осиные гнезда встречаются даже в городе, например в парках и в садах.

Проблема в том, что при укусах жалящих и кровососущих насекомых возникает самый большой процент анафилактических реакций, в разы превышающий таковые при других ситуациях. И нужно учитывать, что каждый следующий укус увеличивает риск развития более тяжелых проявлений аллергической реакции. Реакция на пыльцу растений или пищевые аллергены чаще всего не требует назначения экстренной терапии, глюкокортикостероидов или эпинефрина.

Выступает профессор А.П. Продеус

«Принципиально, что при аллергических реакциях часто определяющим фактором является время. При проведении школы для пациентов мы говорим о том, что появление затрудненного дыхания или одышки, выраженной реакции на месте укуса, опухлости лица или горла, беспокойства и тревоги, учащенного пульса является поводом немедленно обратиться за медицинской помощью. Нельзя сбрасывать со счетов выраженные местные реакции, например при развитии симптома Скитера, который может предшествовать развитию анафилактической или анафилактоидной реакции. Мы должны об этом предупредить пациента или его родителей, и желательно, чтобы они были обучены приемам первой неотложной помощи», – отметил А.П. Продеус.

Аллергическому воспалению, как волне, нельзя давать развиваться, важно начинать купировать его уже в самом начале, тогда последствия этих реакций будут значительно меньше. Нужно сделать так, чтобы у пациента всегда была возможность минимизировать последствия данной ситуации. Как это возможно? Для этого пациент должен понимать, что с ним происходит, иметь аптечку, а в ней необходимые препараты. Иными словами, в каждой аптечке, в каждом доме должны быть препараты, которые спасают жизнь тебе самому, родственнику или соседу, которому понадобилась срочная помощь. Какую терапию в острой ситуации можно использовать? Можно принять антигистаминные пре-

параты, но это «бег за болезнью», так как гистамин после укуса уже выбросился и в течение 20 секунд он запустит развитие реакции, а препарат просто не успеет усвоиться. Только инъекционные формы могут быстро помочь в такой ситуации, а это либо глюкокортикостероиды, либо аутоинжектор с эпинефрином, который в России на сегодняшний день не зарегистрирован.

Поэтому очень хорошо, что в России появился препарат Дипромета® в преднаполненном шприце, так как в стрессовой ситуации при острой аллергической реакции затруднительно быстро купить лекарство и шприц, открыть ампулу, вскрыть упаковку со шприцем, прикрепить иглу, набрать препарат и только потом сделать инъекцию. Преднаполненный шприц значительно упрощает и сокращает время на оказание помощи в экстренной ситуации. И надо еще раз отметить особое достоинство Дипрометы® – это наличие не только быстродействующей фракции, но и длительнодействующей, которая дает возможность контролировать состояние пациента после разрешения острой ситуации. Важно, что применение препарата разрешено у детей старше 3 лет, что исключает необходимость назначения Дипрометы® off-label. Желательно, чтобы каждый пациент с аллергией, независимо от возраста, имел «паспорт аллергика» – заламинированную карточку с описанием аллергенов и типов реакций, а также с указанием мер неотложной помощи в таких ситуа-

циях. Тогда в случае тяжелой реакции, если пациент сам не может вызвать врача или попросить о помощи, родственник, сосед или медицинский работник сможет получить всю необходимую информацию и оказать помощь. А в домашней аптечке и с собой желательно иметь шприц с препаратом Дипромета® и обладать некоторым навыком его использования.

Подводя итог дискуссии, И.Г. Козлов еще раз отметил: действительно, глюкокортикостероиды многолики; сегодня говорили о бетаметазоне, одном из первых синтетических глюкокортикостероидов. Ведь у кортизола, с которого все началось, была выраженная минералокортикоидная активность, приводившая к нарушениям водно-солевого обмена. Фармакологи успешно выполнили задачу сделать препарат, не менее эффективный,

чем кортизол, но с минимальной минералокортикоидной активностью, чтобы исключить это побочное действие. Препарат в практике более полувека (с 1959 г.), он хорошо известен, уже понятно, что от него ожидать с точки зрения ближайшего и отдаленного действия. Особое достоинство препарата Дипромета® – 2 фракции: водорастворимая быстродействующая и микрокристаллическая, которая медленно абсорбируется и дает пролонгируемый эффект, до месяца. Форма выпуска препарата Дипромета® очень удобна – шприц дает возможность оказать необходимую помощь пациенту в различных ситуациях при широком круге заболеваний и состояний.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Сведения об авторах

Хаитов Муса Рахимович – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; и.о. зав. каф. иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Продеус Андрей Петрович – д-р мед. наук, проф., главный педиатр ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»; зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Российская Федерация
E-mail: prodeus@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5435-1859>

Козлов Иван Генрихович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: immunopharmacology@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9694-5687>

Authors' information

Musa R. Khaitov – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Prof., Director of NRC Institute of Immunology of the FMBA of Russia; Deputy Head of Immunology Chair, MBF of N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Andrey P. Prodeus – MD, PhD, Prof., Head Pediatrician of the G.N. Speransky Children's City Clin. Hosp. No. 9 of Moscow City Dept. of Healthcare; Head of the Clin. Immunology and Allergology Chair of the Higher Med. School, Moscow, Russian Federation
E-mail: prodeus@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5435-1859>

Ivan G. Kozlov – MD, PhD, Prof., Prof. of the Chair of Organization and Management in the Field of Medicines Circulation, I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University); Prof. of the Clinical Immunology and Allergology Chair, Dmitry Rogachev NMRC PHOI of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: immunopharmacology@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9694-5687>