

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Э. Б. Белан, Т. Л. Садчикова

Кафедра иммунологии и аллергологии, ВолгГМУ

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-опосредованного) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющегося ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosмией [5, 6]. Заболевание может сопровождаться также экстраназальными симптомами (глазными, головной болью, гипоксией, постназальным затеком, кашлем и т. д.).

АР представляет одно из наиболее распространенных заболеваний, встречающееся у 2–25 % детей и до 40 % взрослых, и, несмотря на выраженную гиподиагностику, является одной из 10 наиболее частых причин обращений к врачу. В целом развитие АР влечет не только существенное снижение качества жизни больного и значительные фармакоэкономические затраты, но и ассоциируется с высоким риском коморбидной патологии, в том числе бронхиальной астмы [6].

Современная классификация заболевания предполагает подразделение по тяжести и продолжительности симптомов. В последнем случае сохраняется выделение персистирующего (наличие симптомов >4 недель в году или >4 дней в неделю) и интермиттирующего АР (при меньшей продолжительности симптомов). По степени тяжести сохраня-

ется классификация на тяжёлый/средне-тяжёлый АР (при наличии хотя бы одного такого признака, как нарушение сна, нарушение дневной активности, ограничение возможности для занятий спортом или работы, трудности в достижении контроля) и лёгкий [6].

Классификация на сезонный и круглогодичный, в большей степени отражающая не продолжительность симптомов, а спектр сенсibilизации, несмотря на то, что была исключена 15 лет назад, позволяет интерпретировать некоторые публикуемые данные [6].

В последнее время особое внимание привлекается к особой форме заболевания – локальному АР [12, 20], имеющему особенности в диагностике и лечении.

Подходы к диагностике АР представлены в табл. 1. «Стандарт медицинской помощи больным аллергическим ринитом», принятый в РФ, предполагает обязательное участие в диагностике заболевания и мониторинге эффективности терапии как аллерголога-иммунолога, так и оториноларинголога [4].

Принципы терапии АР представлены в табл. 2. В ARIA-2016 отдельно оговаривается, что представленные рекомендации адресованы преимущественно больным со среднетяжёлым/тяжёлым АР, поскольку при наличии лёгких симптомов больные, как правило, за медицинской помощью не обращаются и лечатся самостоятельно.

Таблица 1

Особенности диагностики различных фенотипов аллергического ринита [20]

Заболевания	Анамнез	Данные физикального обследования	<i>In vitro–in vivo</i> тесты
Аллергический ринит	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Симптомы:</i> обструкция, ринорея, чихание, зуд ▪ <i>Сезонные</i> симптомы ▪ <i>Семейный атопический анамнез</i> ▪ <i>Начало</i> < 20 лет ▪ <i>Сопутствующие заболевания:</i> аллергический конъюнктивит, АтД, БА, пищевая аллергия, СНОА 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Периорбитальная гиперпигментация ▪ Линии Морганье ▪ Готическое нёбо ▪ Горизонтальные складки около кончика носа ▪ Слизистые: отёк, гиперемия или бледность (возможно незначительны при отсутствии симптомов) ▪ Отсутствие данных (клинико-эндоскопических за риносинусит) 	<ul style="list-style-type: none"> • Кожные пробы со стандартизованными аллергенами • Специфические IgE в сыворотке • >10 % эозинофилов в назальном секрете (рекомендуется при сочетании нескольких фенотипов)
Локальный аллергический ринит	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Симптомы:</i> ринорея, обструкция, зуд, чихание ▪ <i>Раннее</i> начало ▪ <i>Семейный атопический анамнез</i> ▪ Часто сочетается с БА или АРК 	Нет клинических / эндоскопических проявлений риносинусита	<ul style="list-style-type: none"> • >10 % эозинофилов в назальном секрете (рекомендуется при сочетании нескольких фенотипов) • Провокационный тест и/или специфические IgE или триптаза в назальном секрете (не для рутинной практики)

Таблица 2

Принципы терапии аллергического ринита [20]

ИММУНОТЕРАПИЯ			
КОНТРОЛЬ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ			
ФАРМАКОТЕРАПИЯ			
1. Базисная терапия			
1-я ступень (выбрать 1)	2-я ступень (выбрать 1)	3-я ступень (комбинация с инГКС 1 или несколько)	4-я ступень (специализированная помощь)
<ul style="list-style-type: none"> • АГ2 per os • Интраназальный АГ2 • Интраназальные кромоны • АЛТР 	<ul style="list-style-type: none"> • инГКС (предпочтительно) • Интраназальный АГ2 • АГ2 per os • АЛТР 	<ul style="list-style-type: none"> • Интраназальный АГ2 • АГ2 per os • АЛТР 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть омализумаб (антиIgE-антитела) • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
2. Терапия «по потребности»			
Деконгестанты (пероральные или назальные) Антихолинэргические средства			Пероральные ГКС*
До перехода на следующую ступень пересмотреть диагноз и/или приверженность лечению, коморбидные состояния или анатомические особенности			

Примечание:

АГ2 антигистаминные препарат 2 поколения.

АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

инГКС – интраназальный глюкокортикостероид.

* «Федеральное руководство по лечению аллергического ринита» допускает возможность также внутримышечного введения препаратов.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) основана на длительном введении этиологически значимого аллергена в возрастающей дозе, начиная с минимальной. Эффективная АСИТ способствует формированию иммунологической толерантности к аллергену и приводит к снижению потребности в фармакотерапии, сокращению сроков обострения (при сезонных ринитах) и/или количеству значимых аллергенов, снижению риска развития бронхиальной астмы в последствии [1, 6].

Контроль окружающей среды должен быть направлен на устранение специфических (аллергенов) и неспецифических (инфекции и др.) триггеров заболевания. Следует иметь в виду, что меры по контролю уровня аллергенов клеща домашней пыли эффективны только комплексном использовании акарицидных средств, пылесосов с HEPA-фильтром и выполнении программ по защите постельных принадлежностей. Другой возможностью снизить аллергенную нагрузку с помощью назальных фильтров или сократить площадь контактной поверхности полости носа с триггерами с помощью барьерных средств (превалин, назаваль). Для превалина показана способность ускорять достижение фармакологической ремиссии

при сезонном аллергическом рините, а также сокращать потребность поддерживающей медикаментозной терапии как при сезонной, так и круглогодичной форме заболевания [3].

Препараты данной группы можно рассматривать в качестве метода этиопатогенетической терапии АР. Создавая барьер между слизистой оболочкой верхних дыхательных путей и объектами внешней среды, они не только препятствуют развитию иммунологической стадии аллергической реакции, но и защищают слизистую от деструктивного действия аллергенов и триггеров. Профилактика воспалительных изменений в слизистой приводит к снижению возможности трансэпителиального транспорта аллергенов и является возможным дополнительным фактором, обеспечивающим эффективность препарата.

Принципы **фармакотерапии АР** представлены в табл. 2. Стратегия фармакотерапии АР предполагает достижение максимального эффекта с помощью минимальных доз препаратов, использование оптимальных комбинаций препаратов и преимущество терапии.

В наибольшей степени улучшают качество жизни при аллергическом рините **интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС)** (рис. 1).

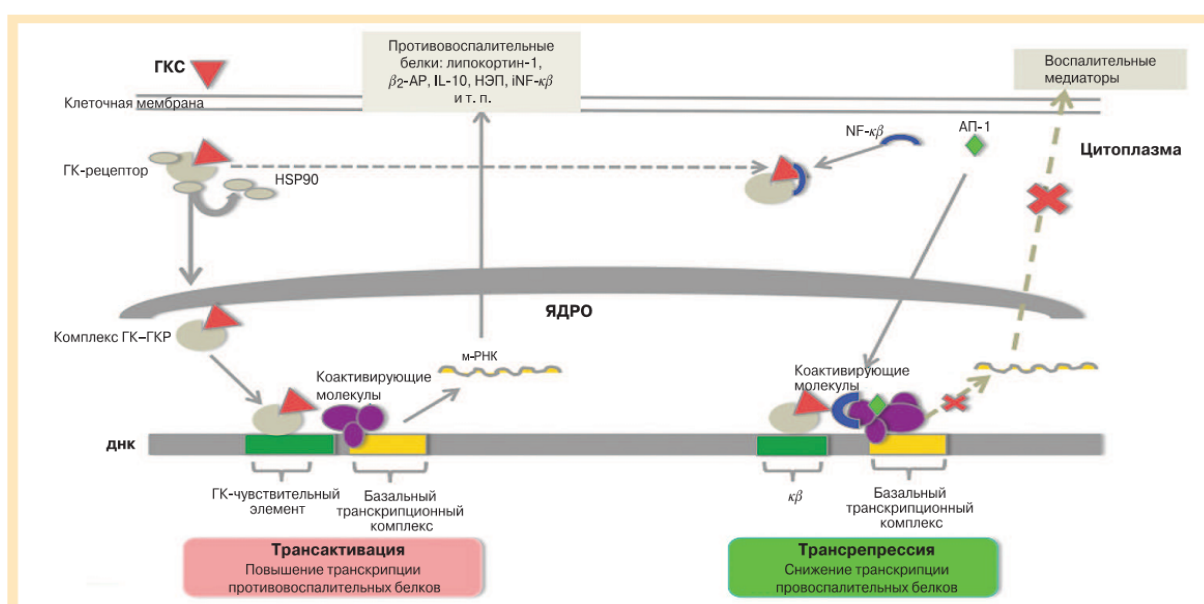


Рис. 1. Механизм действия глюкокортикоидов [http://images.myshared.ru/6/553840/slide_6.jpg]

Эффективность инГКС обусловлена выраженными противовоспалительными свойствами кортикостероидов, которые, активируя цитоплазматический рецептор к глюкокортикоидам, вызывает его конформационные изменения и переводит в активное состояние. Активированный комплекс «лиганд-рецептор» транспортируется в клеточное ядро, где через транскрипционные факторы подавляет синтез провоспалительных цитокинов (IL 1–6, 8, 17, TNF α , EOTAXIN, фосфолипазы A2, молекулы адгезии etc) и индуцирует синтез противовоспалительных (IL-10, β 2-адренорецепторов, липокортина-1, нейтральной эндопептидазы, ингибитора iNF-k β etc). Применение инГКС приводит к супрессии презентации антигена, снижению инфильтрации полости носа эози-

нофилами, базофилами, Th2-лимфоцитами, подавлению высвобождения гистамина и триптазы, а также медиаторов поздней фазы аллергической реакции [6, 11, 16, 18, 19].

Доказательные данные о большей эффективности какого-либо инГКС в настоящее время отсутствуют, поэтому при выборе препарата для лечения следует руководствоваться показаниями для назначения, возрастом больного, сопутствующей патологией, данными о безопасности препарата и др. В настоящее время на российском рынке представлены интраназальные формы будесонида, мометазона фууроата, флутиказона пропионата и флутиказона фууроата, беклометазона. Наиболее безопасным из них в настоящее время считается мометазона фууроат [19, 20] (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3

Препараты инГКС

Препарат	Мкг в 1 дозе	Дозы для взрослых	Дозы для детей
Препараты с низкой биодоступностью			
Циклесонид*	50	2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки	2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки
Флутиказона фууроат	27,5	1–2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки	С 2 лет: 1 доза (при необходимости 2) в каждый носовой ход 1 раз в сутки [максимальная суточная доза 55 (110) мкг]
Флутиказона пропионат	50	1–2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки (максимальная суточная доза 200 мкг)	С 4 лет: 1 доза в каждый носовой ход 1 раз в сутки (максимальная суточная доза 100 мкг)
Мометазона фууроат		1–2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки (максимальная суточная доза 200 мкг), при необходимости возможно кратковременное увеличение до 4 доз в каждый носовой ход 1 раз в сутки (суточная доза 400 мкг)	С 2 лет: 1 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки (максимальная суточная доза 100 мкг)
Препараты с высокой биодоступностью			
Беклометазона дипропионат	50 и 100	1–2 в каждый носовой ход 2 раза в сутки	С 6 лет: 1–2 в каждый носовой ход 2 раза в сутки
Будесонид	32 и 64	2 дозы 1 раз в сутки или 1 доза 2 раза в сутки	С 6 лет: 2 дозы 1 раз в сутки или 1 доза 2 раза в сутки
Триамцинолон	55	220 мкг/сут. (по 2 ингаляционные дозы в каждый носовой ход), однократно; при необходимости дозировка может быть увеличена до максимальной, составляющей 440 мкг/сут. (применяется, однократно, или делится на 2–4 приема)	С 6 лет: 110 мкг/сут. (по 1 ингаляционной дозе в каждый носовой ход), однократно. Максимальная суточная доза – 220 мкг.

Примечание:

* В России не зарегистрирован.

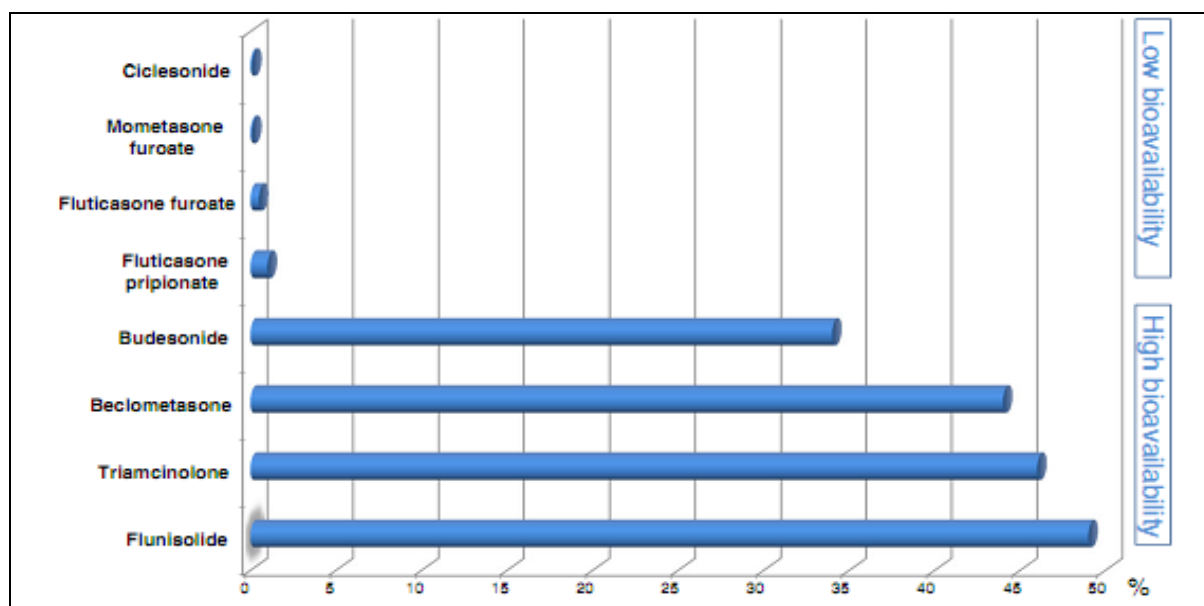


Рис. 2. Биодоступность топических глюкокортикостероидов [19]

Антилейкотриеновые препараты представлены антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст; АЛТР) и ингибиторами фермента липоксигеназы (зайлегон).

Помимо АР препараты используются также в качестве моно- или спарринг-терапии бронхиальной астмы. При лечении АР обладают сопоставимой или несколько более низкой активностью по сравнению с системными АГ2, однако их совместное назначение приводит к повышению эффективности обоих, хотя комбинация проигрывает эффективности инГКС. АЛТР являются предпочтительными препаратами при стероидофобии и/или нежелании увеличивать дозу инГКС, а также при сочетании АР и бронхиальной астмы.

Одной из наиболее часто используемых групп препаратов в лечении АР являются *антигистаминные препараты (АГ)*. Их механизм действия связан со стабилизацией неактивного состояния H1-рецептора и, таким образом, АГ, по сути, являются не антагонистами, а обратными агонистами H1-рецепторов. Международ-

ные документы (ARIA, PRACTALL >2008 г.), «Федеральные рекомендации по лечению аллергического ринита» (2013) АГ препараты 1-го поколения (АГ1) для лечения АР не рекомендуют, если доступны препараты 2-го поколения (АГ2) (термин «третье поколение» зарезервирован для создаваемых в будущем препаратов с принципиально новыми свойствами). Это обусловлено их более низкой эффективностью, наличием седативных свойств, холинергической активностью, тахифилаксией и др. К сожалению, несмотря на имеющиеся рекомендации, основанные на данных с высоким уровнем доказательности, в структуре продаж препаратов для лечения АР АГ1 до сих пор занимают в настоящее время одно из первых мест.

Вместе с тем, по данным Токсикологической базы данных Медицинского института гражданской авиации, за период с 1990 по 2005 год 6 % авиакатастроф (338 из 5383 проанализированных случаев) были связаны с приемом пилотами антигистаминных препаратов с седативным эффектом [10].

АГ2, рекомендованные для лечения АР, приведены в табл. 4.

АГ2, рекомендованные для лечения АР [5]

Препарат	Суточная доза	Уровень доказательности
Лоратадин	10	А
Цетиризин	10	А
Эбастин	10–20	А
Фексофенадин	120–180	А
Левосетиризин	5	А
Рупатадин	10	В
Биластин	20	В

Несмотря на отсутствие указаний в рекомендательных документах на дифференцированное назначение АГ2, результаты ряда исследований свидетельствуют о неодинаковой их эффективности. Так, результаты мета-анализ 13 РКИ, включающих 6 867 больных с АР, за период 1998–2014 г продемонстрировал большую эффективность дезлоратадина по сравнению с цетиризином и лоратадином. В то же время данные другого исследования (мета-анализ данных 10 исследований с участием 92 900 больных с АР) продемонстрировали большую способность левосетиризина подавлять все симптомы АР по сравнению с

фексофенадином, эбастинном, дезлоратадином [7, 13–15].

Для лечения АР разрабатываются также топические формы АГ2 (азеластин, олопатадин, левокабастин). Они могут использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами других групп. По эффективности они уступают инГКС, но увеличивают эффективность последних при совместном назначении (рис. 3, 4) [17].

В настоящее время на рынке присутствуют комбинированные препараты (назальный спрей, содержащий флутиказона пропионат и азеластин).

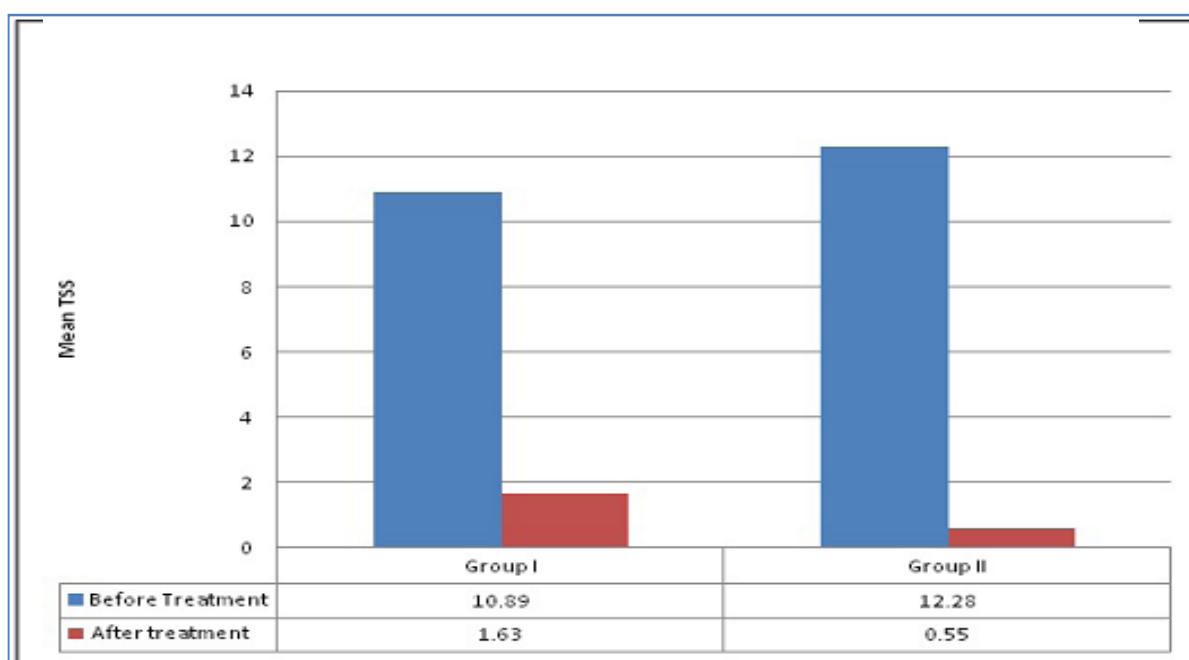


Рис. 3. Динамика суммы тяжести симптомов АР при лечении топическими АГ2 (олопатадин; группа 1) и инГКС (флутиказона пропионат; группа 2) [17]

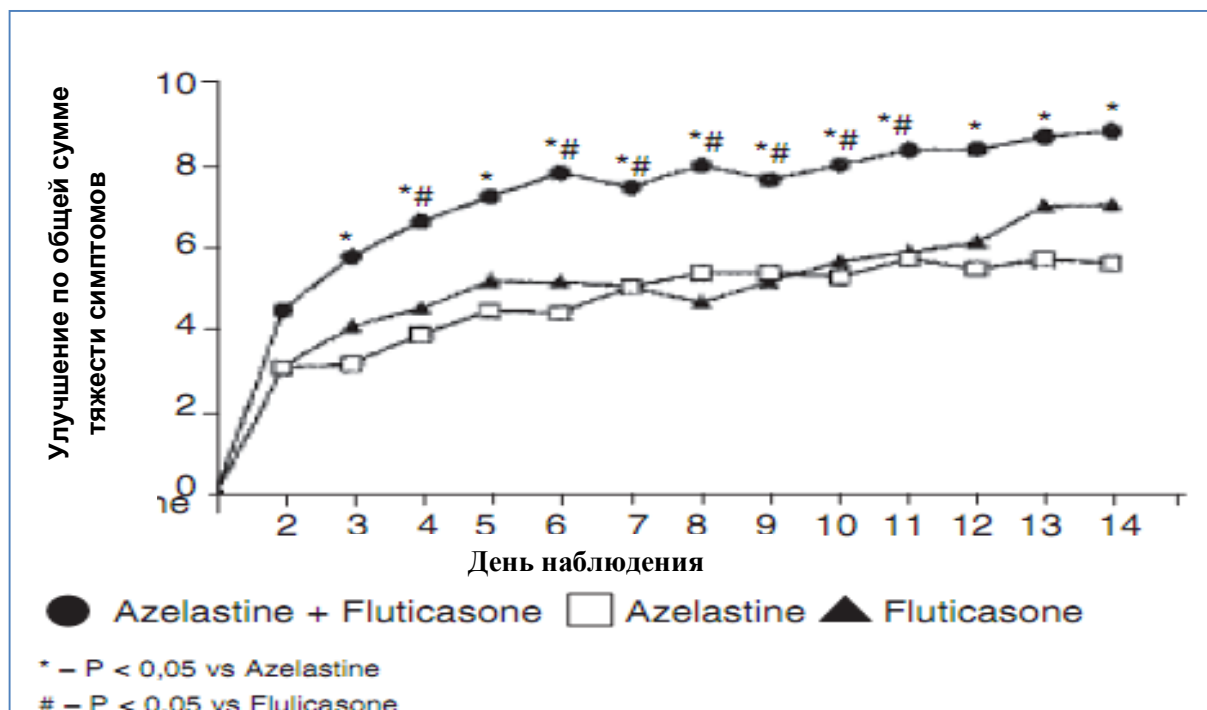


Рис. 4. Эффективность комбинации инГКС (флутиказона пропионат) и АГ2 (азеластин) по сравнению с монотерапией при лечении АР

Имеющиеся данные свидетельствуют о большей эффективности комбинированного препарата по сравнению с терапией каждым препаратом в отдельности [11]. В соответствии с принципами ступенчатой терапии АР, комбинация может быть рекомендована, начиная с 3-й степени.

Относительно новым направлением в лечении АР является использование биологических препаратов, в частности, *моноклональных антител к молекуле IgE (омализумаб)*.

Механизм действия омализумаба приведен на рис. 5. В пилотном исследовании эффективности препарата при АР препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении всех назальных симптомов заболевания (табл. 5) [8].

Для купирования симптомов АР могут быть использованы интраназальные деконгестанты (табл. 6) и – при наличии ринореи – интраназальные холинергические препараты.

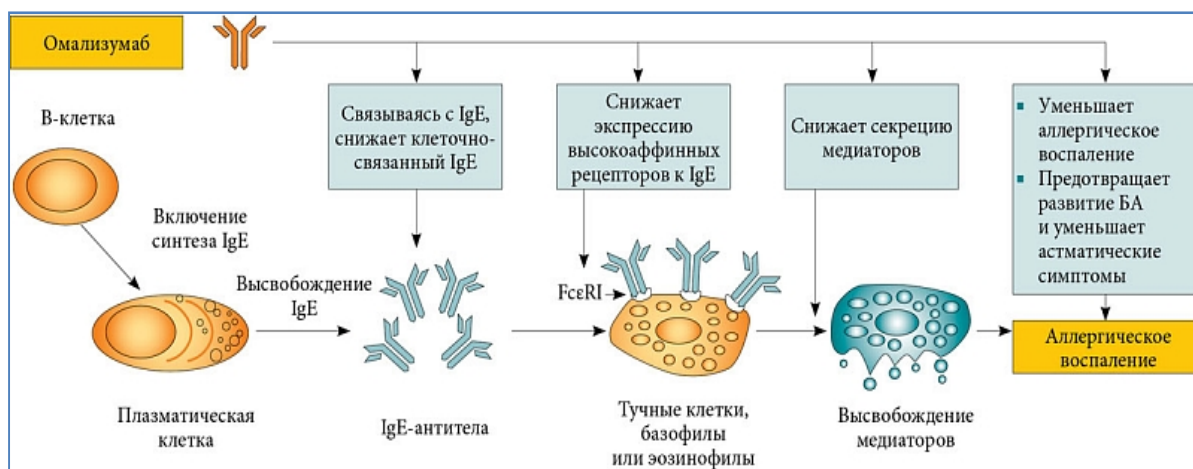


Рис. 5. Механизм действия омализумаба

[http://umedp.ru/upload/resize_cache/iblock/1f4/800_800_1/1f4e8af5d06086f0a44a7fe93d00cf63.jpg]

Таблица 5

Тяжесть симптомов АР на фоне лечения омализумабом [8]

Симптом	ОТС1	ОТС2	P
Заложенность носа	7 (3–10)	3(2–4)	0,005
Ринорея	6 (2–8)	3(0–4)	0,007
Чихание	5 (2–8)	2(0–4)	<0.003
Зуд	3 (0–6)	2(0–4)	0,041
Слезотечение	0 (0–10)	0(0–6)	0,067

Примечание:

ОТС1 – общая тяжесть симптомов до лечения.

ОТС2 – общая тяжесть симптомов после 1-го курса терапии.

Таблица 6

Классификация назальных деконгестантов по продолжительности действия [2]

Продолжительность эффекта	Производные имидазолина	Производные бензолметанола
Короткого действия (до 4–6 часов)	Нафазолин, тетризолин, трамазолин, инданазолин	Назальные формы фенилэфрина
Средняя продолжительность (до 8 часов)	Ксилометазолин	–
Длительное действие (до 12 часов)	Оксиметазолин	–

Интраназальные деконгестанты назначают не более, чем на 10 дней, чтобы избежать развития медикаментозного ринита. На 4 ступени возможно назначение пероральных (дексамета-

зон, преднизолон, метилпреднизолон) или внутримышечных кортикостероидов короткими курсами, но, по возможности, системные стероиды следует заменить интраназальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние поливалентной аллергенспецифической иммунотерапии на развитие бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом / Э. Б. Белан [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – № 3 (51) – С. 83–84.
2. Марушко Ю. В. Опыт применения топических деконгестантов у детей раннего детского возраста / Ю. В. Марушко // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 86–90.
3. Превалин в лечении сезонного аллергического ринита / Э. Б. Белан [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 6–2. – С. 8–11.
4. Протокол ведения больных «Аллергический ринит» // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 3. – С. 23–88.
5. Федеральные рекомендации по лечению аллергического ринита. – М., 2013.
6. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines-Revision / J. L. Brozek, [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
7. Bachert, C. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine mg in seasonal allergic rhinitis patients / C. Bachert, [et al.] // Allergy. – 2009. – № 64. – P. 158–165.
8. Effect of omalizumab of allergic rhinitis: a pilot study / S. Masieri, [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sciences. – 2016. – № 20. – P. 5249–5255.
9. Estelle, F. H1-Antihistamines: More Relevant than ever in the treatment of allergic disorders / F. Estelle, R. Simons // O Allergy Clin Immunil. – 2003. – № 112. – P. 542–552.
10. First-generation H1 antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990–2005 / Sen A., [et al.] // Aviat Space Environ Med. – 2007. – № 78. – P. 514–522 (Токсикологическая база данных Медицинского института гражданской авиации США).
11. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / N. Juel-Berg, [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2017. – № 31 (1). – P. 19–28.

12. *Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology and management* / C. Rondon, [et al.] *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – № 129 (6). – P. 1460–1467.
13. *Meltzer E. O.* Evaluation of the optimal oral antihistamine for patient with allergic rhinitis / E. O. Meltzer // *Mayo Clin Proc.* – 2005. – № 80 (9). – P. 1170–1176.
14. *Mösger, R.* The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis – a meta-analysis / R. Mösger, V. König, J. Köberlein // *Allergol. Int.* – 2011. – № 60 (4). – P. 541–546.
15. *Mösger, R.* The Effectiveness of Modern Antihistamines for Treatment of Allergic Rhinitis – An IPD Meta-Analysis of 140,853 Patients / R. Mösger, V. König, J. Köberlein // *Allergol Int.* – 2013. – № 62 (2). – P. 215–222.
16. *Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trails Focusing on Different Allergic Rhinitis Medications* / Juan Xiao, [et al.] // *American Journal of Therapeutics.* – 2016. – № 23 (6). – P. e1568–e1578.
17. *Olopatadine Hydrochloride and Fluticasone Propionate in Topical Treatment of Allergic Rhinitis: A Single Blind Randomised Study* // *J. Clin. Diagnostic Research.* – 2016. – № 10(12). – P. MC04–MC07.
18. *Paediatric rhinitis: position paper of European Academy of Allergy and Clinical Immunology* / G. Roberts, [et al.] // *Allergy.* – 2013. – № 68. – P. 1102–1116.
19. *Petersen, T. H.* Corticosteroids for Allergic Rhinitis // T. H. Petersen, L. Agertoft // *Curr Treat Options Allergy.* – 2016. – № 3. P. 18.
20. *Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report.* / M. G. Papadopoulos, [et al.] // *Allergy.* – 2015. – № 70 (5). – P. 474–494.
21. *Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis* / T. Schafer, [et al.] // *Rhinology.* – № 49 (3). – P. 272–280.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

Е. В. Тибирькова, А. А. Желтова, Э. Б. Белан

Кафедра иммунологии и аллергологии ВолГМУ

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению крапивницы [12], под крапивницей (от лат. *urtica* – крапива) понимают группу заболеваний, характеризующуюся развитием волдырей и/или ангиоотек. Состояния, при которых волдыри являются симптомом (кожные тесты, аутовоспалительные синдромы, анафилаксия, наследственный ангиоотек и т. д.), не относятся к крапивнице.

Волдырь представляет собой ограниченный отек поверхностных слоев дермы, имеет бледно-розовый цвет с покраснением по периферии, сопровождается интенсивным зудом, сохраняется на коже в течение нескольких часов и разрешается, как правило, без каких-либо следов. Ангиоотек является результатом отека глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки или подслизистых тка-

ней. В отличие от волдыря, ангиоотек может сохраняться дольше 24 часов и разрешаться в течение 72 часов [8].

Классификация, предложенная в международных рекомендациях, выделяет спонтанную, физическую и другие формы крапивницы. Спонтанная крапивница считается острой, если продолжается менее 6 недель, и хронической, в случае персистенции высыпаний более 6 недель.

Считается, что почти у 25 % населения хотя бы раз в жизни развивается острая крапивница [8]. Распространенность хронической крапивницы в общей популяции варьирует от 0,5 до 5 %. Однако с учетом предполагаемой низкой обращаемости пациентов к специалистам за медицинской помощью, преходящего течения заболевания, доступности антигистаминных препаратов и популяр-