С.М. Пухлик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета

Роль и место антигистаминных препаратов в лечении ринитов

С.М. Пухлик

Ринит относится к гетерогенной группе заболеваний носа, характеризующихся наличием одного или нескольких назальных симптомов, таких как чиханье, зуд в носу, ринорея (передняя и задняя), заложенность носа [1]. Выделяют аллергический и неаллергический ринит, хотя некоторые формы не могут быть просто классифицированы по этим категориям [2].

Как ринологу и аллергологу, мне приходится проводить дифференциальную диагностику между очень схожими формами ринитов, прежде всего между инфекционными и неинфекционными, а среди неинфекционных – между аллергическими и неаллергическими. Для них существуют неплохо описанные диагностические алгоритмы. А вот для похожих на аллергию состояний носа – псевдоаллергического ринита, назальной гиперреактивности, локального аллергического ринита – работ практически нет. Попытаюсь восполнить этот недостаток.

Сперва следует объяснить, почему именно вышеназванные формы ринитов взяты для дифференциальной диагностики: для них характерна схожая клиническая картина, проявляющаяся симптомами раздражения – зуд в носу, чиханье, водянистая ринорея, чаще всего передняя. Практические врачи называют подобных больных «чихальщиками», в отличие от другой группы пациентов – «блокадников», для которых характерно доминирование симптомов носовой обструкции, блокады носа.

Наиболее часто встречающимся не только среди «чихальщиков», но и среди всех форм хронических ринитов является **аллергический ринит (АР)**. Это интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки полости носа, обусловленное сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую полости носа. Заболевание широко распространено во многих странах, частота его в общей популяции составляет 10-20% [7].

АР проявляется четырьмя основными симптомами: выделениями из носа, затруднением носового дыхания, чиханьем и жжением в полости носа, которые носят обратимый характер после прекращения экспозиции аллергенов или под воздействием лечения [9]. В результате постоянно затрудненного носового дыхания к основным симптомам могут присоединяться головная боль, неприятное ощущение стекания отделяемого по задней стенке глотки, изменение тембра голоса [8].

Патогенез АР является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции 1 типа. Сенсибилизированный человек готов к развитию аллергического воспаления, то есть к появлению симптомов в результате повторной экспозиции аллергена, в ответ на контакт с которым ранее образовались специфические антитела. Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы, дендритические и эндотелиальные клетки [9]. Их участие определяет раннюю, а затем и позднюю фазу аллергической реакции. Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллергенеспецифического IgE на его высокоаффинных рецепторах в тучных клетках. Тучные клетки в физиологических условиях всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Связывание аллергена с аллергенеспецифическим IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное пространство медиаторов воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвестные симптомы ринита: чувство зуда в носу, чиханье и ринорею, а чуть позже – заложенность носа.

Таблица 1. **Эффективность различных групп лекарственных средств в отношении симптомов АР**

Группы препаратов	Симптомы АР				
	Чиханье	Ринорея	Заложенность носа	Зуд в носу	Явления конъюнктивита
H_1-блокаторы					
внутрь	++	++	+	+++	++
интраназально	++	++	+	++	0
Глюкокортикоиды интраназально	+++	+++	+++	++	++
Кромоны					
интраназально	+	+	+	+	0
внутрь	0	0	0	0	++
Деконгестанты					
интраназально	0	0	+++	0	0
внутрь	0	0	+	0	0
Антихолинергические средства интраназально	0	++	0	0	0
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов внутрь	0	+	++	0	++

Через несколько часов после разрешения ранней фазы без дополнительной экспозиции аллергена возникает в той или иной степени выраженная поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в ранней фазе медиаторами тучных клеток.

Для диагностики поллинозов используют данные аллергологического анамнеза, результаты специфического обследования (кожные пробы, провокационные тесты) и лабораторные методы исследования [1].

До настоящего времени основным и наиболее распространенным методом выявления «причинных» аллергенов остаются кожные пробы, проводимые аллергологами в специализированных лабораториях (аллергологических кабинетах). На достоверность результатов кожных проб могут влиять такие факторы, как прием (в том числе предшествующий) антигистаминных препаратов, сопутствующий атопический дерматит, преклонный или слишком молодой возраст пациента [2, 5]. Иногда с целью подтверждения того, что выявленный аллерген является «причинным», после кожных проб аллергологами проводится внутриносовой провокационный тест. Следует помнить, что в редких случаях данный тест может спровоцировать бронхоспазм [4].

Определение общего и специфических IgE в сыворотке крови приобретает особое значение при неубедительных результатах кожных проб или при невозможности их постановки, а также при обследовании перед курсом специфической иммунотерапии. Определение аллергеноспецифических антител в сыворотке может быть ограничено высокой стоимостью исследования [4].

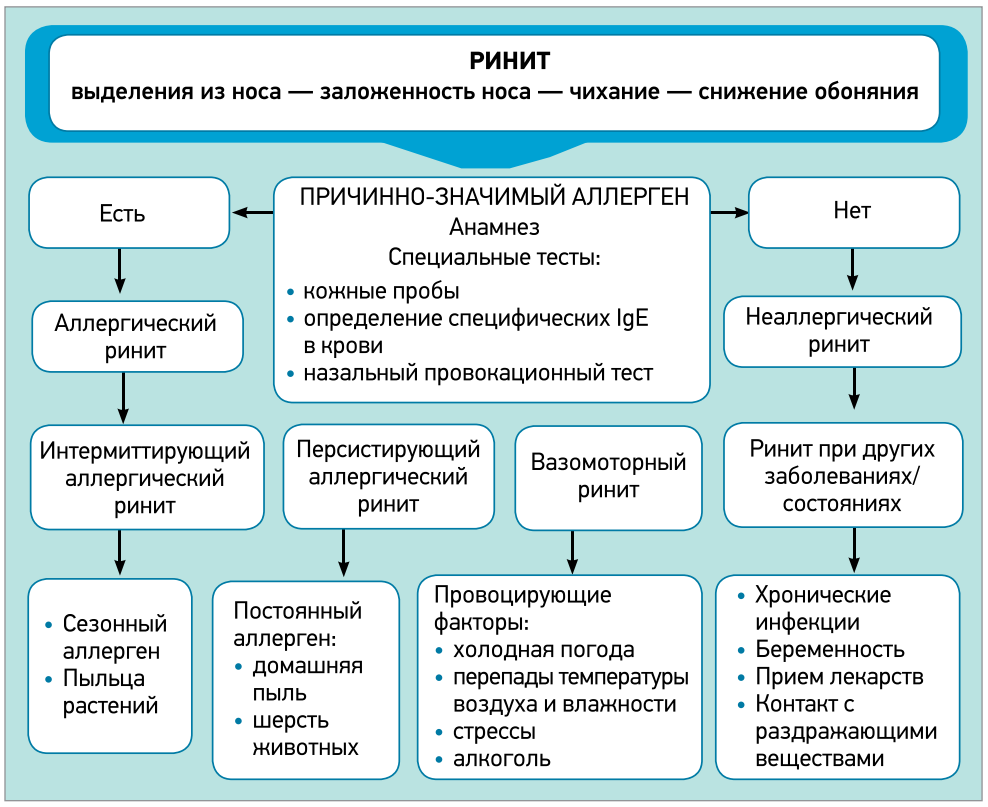

Рис. Алгоритм диагностического поиска при АР [16]

Существуют объективные маркеры аллергического воспаления, обнаруживаемые в назальном секрете. Практически у каждого больного АР необходимо решить вопрос о преобладании аллергического или инфекционного компонента [11]. Зачастую в этом помогает риноцитологическое исследование. Преобладание эозинофилов свидетельствует о превалировании аллергического компонента, нейтрофилов – инфекционного. Гнойный характер и эозинофилия чаще выявляются при тяжелом течении заболевания [7]. При АР увеличивается количество бокаловидных клеток. Преобладают бокаловидные клетки с округлой цитоплазмой, наполненной слизью бледно-сиреневого цвета с эксцентрично расположенными ядрами с неровными контурами либо серповидной формы, но встречаются также клетки с разорванной цитоплазмой, как бы лопнувшие от напряжения [7]. В практической работе врачам удобно применять алгоритм, показанный на рисунке [16].

Лечение АР должно осуществляться по нескольким направлениям: предупреждение контакта с аллергенами, специфическая иммунотерапия, медикаментозная терапия.

В фармакотерапии АР используют следующие группы лекарственных средств: антигистаминные препараты (обратные агонисты H_1-рецепторов), глюкокортикоиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны), сосудосуживающие препараты (деконгестанты), реже – антихолинергические, антилейкотриеновые средства, моноклональные анти-IgE-антитела (табл. 1).

Независимо от степени тяжести АР всем пациентам показаны системные антигистаминные препараты (блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов). При легком течении АР они могут применяться в качестве монотерапии, при умеренном и тяжелом течении – в комплексе с кромогликатами либо топическими глюкокортикоидами. Широкое использование антигистаминных препаратов в качестве противоаллергических средств объясняется важнейшей ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов аллергических заболеваний [3]. Хотя клинические проявления АР обусловлены тем или иным набором медиаторов аллергии, только гистамин через стимуляцию H_1-рецепторов участвует практически во всех симптомах. Исключение составляет лишь поздняя фаза аллергического ответа – поддержание аллергического воспаления и связанная с этим гиперреактивность слизистой оболочки.

Псевдоаллергия (парааллергия) – патологический процесс, который с клинической точки зрения идентичен аллергической реакции 1 типа, но причины возникновения его иные, чем у истинной аллергии. Аллергоидные реакции могут провоцировать неиммунологические триггеры, вызывающие дегрануляцию тучных клеток и базофилов.

Таблица 2. **Общие дифференциально-диагностические признаки аллергических и псевдоаллергических реакций**

Признаки	Аллергические реакции	Псевдоаллергические реакции
Аллергические заболевания в семье	Часто	Редко
Атопические заболевания у больного	Часто	Редко
Количество аллергена, вызывающее реакцию	Минимальное	Относительно большое
Зависимость между дозой аллергена и выраженностью реакции	Отсутствует	Присутствует
Кожные тесты со специфическими аллергенами	Обычно положительные	Отрицательные либо ложноположительные
Общий IgE в сыворотке крови	Повышен	В пределах нормы
Специфический IgE	Выявляется	Отсутствует

Или сразу же происходит выброс проводника воспалительной и аллергической реакции гистамина, а дальнейшее течение аналогично настоящей аллергии, так что отличить эти два состояния действительно сложно, тем более что антигистаминные препараты помогают в обоих случаях.

Согласно В.Е. Казмирчук (2008), различают три типа псевдоаллергических реакций:

- связанные с нарушением обмена гистамина;
- обусловленные неадекватной активацией комплемента;
- вызванные нарушением метаболизма жирных кислот, в первую очередь арахидоновой кислоты и продуктов ее обмена.

Нарушение обмена гистамина связывают с повышенной гистаминолиберацией (высвобождение гистамина); сниженной гистаминопексией (связывание гистамина); дисбактериозом; употреблением продуктов, содержащих гистамин.

Чаще всего псевдоаллергические реакции приводят к кожным проявлениям или к нарушению работы кишечника. Например, к псевдоаллергии относится такой известный синдром, как непереносимость лактозы. Специалисты говорят, что из 10 случаев пищевой аллергии 7-8 будет проявлениями псевдоаллергии, а причинами служат даже не сами продукты, а консерванты, красители и другие вспомогательные вещества. Многие непереносимости отдельных медикаментов – особенно в случае с контрастами для рентгена, некоторыми обезболивающими и растворами для замещения плазмы крови – тоже псевдоаллергического типа.

Основной симптом – это, конечно, выброс гистамина в организме. У него достаточно типичные проявления, описанные выше, так что диагностировать гистаминную атаку несложно. Интересно, что гистамин не всегда высвобождается в ответ на вещество, которое человек не переносит. Иногда резкое похолодание или яркое солнце вызывает выброс гистамина.

Однако главной причиной псевдоаллергической симптоматики становятся вещества, известные как либераторы, или высвободители гистамина. Им не нужен иммуноглобулин для контакта, они действуют напрямую. Среди них, помимо лактозы, – вкусовые добавки (глутамат натрия, добавки магния и кальция, улучшающие вкус продуктов), различные вещества-консерванты (бензоатового или сульфидного типа и даже безобидная, казалось бы, аскорбиновая кислота – витамин С), красители (особенно тетразин), остатки удобрений (нитраты, нитриты), остатки ядов для борьбы с сельскохозяйственными вредителями (пестициды), соли тяжелых металлов.

Ответом на попадание этих веществ в организм, кроме общей интоксикации, становится массированное высвобождение гистамина, а дальше – кожная сыпь, диарея или запор, отеки, скачки давления, слезоточивость, насморк и т. д.

Среди пищевых продуктов, вызывающих ложную аллергию, «чемпионами» считаются упомянутая выше лактоза, орехи (особенно арахис) и все, что приготовлено с ними или на их основе, рыба и другие морепродукты, многие ягоды (особенно клубника) и почти все цитрусовые.

Отличить псевдоаллергию от настоящей достаточно сложно, поскольку протекают эти реакции практически одинаково: могут слезиться глаза и свербеть в носу, появляться высыпания на коже и наблюдаться проявления анафилаксии. Для дифференциальной диагностики делают анализ на уровень иммуноглобулина IgE: в случае псевдоаллергии он не повышается, а при истинной аллергии – да. Также для определения природы аллергической реакции делаются цитологические мазки и тесты кожных покровов (табл. 2).

Среди прочих каверз псевдоаллергии – возрастные рамки. Истинная аллергия, как правило, возникает в раннем возрасте и остается с человеком на всю жизнь. Сформировавшись, антиген уже никогда не станет «молчать» в ответ на аллерген. А вот ложную аллергию обычно ассоциируют с изменениями в организме. Под угрозой люди в возрасте от 35-40 лет – начинается редукция, активность яичников снижается. Именно в этом возрасте часто имеют значение плохое функционирование печени и другие метаболические особенности. У лиц старше 50 лет определяющая черта – недостаточное функционирование разных систем органов и сопутствующие заболевания. Например, проблемы с щитовидной железой или расстройства желудочно-кишечного тракта. Поэтому следует обращать внимание и на возраст человека, когда впервые начались проявления «аллергии».

В диагностике псевдоаллергии иногда помогает определение уровня диаминоксидазы (DAO), которая расщепляет гистамин. Дефицит DAO является одной из причин непереносимости гистамина, развивающейся вследствие экзогенного потребления гистамина при снижении активности DAO. Последняя снижается при употреблении алкоголя, разнообразных лекарств, хронических воспалительных заболеваниях кишечника и дефиците витамина B_6 (коэнзим DAO). Достоверным методом диагностики является кожная проба с 0,1% раствором гистамина. Сохранение папулы в месте аллергопробы (прик-теста) размером ≥5 мм в течение 50 мин вместе с характерными симптомами является достоверным подтверждением диагноза пищевой непереносимости гистамина и основанием для назначения заместительной терапии фермента DAO.

При легкой стадии псевдоаллергии помогут антигистаминные препараты – таблетки либо капли в нос или глаза. Иногда достаточно однократного приема препарата для снятия симптомов. Если степень заболевания относят к разряду средней, в ход идут те же антигистамины, но уже в виде внутримышечных или внутривенных инъекций (например, Супрастин): так препарат начинает действовать быстрее. Выбор препарата врач осуществляет в соответствии с симптоматикой и с учетом того, имеет ли место, например, псевдоаллергический отек Квинке либо псевдоаллергический конъюнктивит. Может быть назначено переливание плазмы (жидкой части крови). Она обогащена C_1-ингибитором, который является ключевым регулятором процессов псевдоаллергической реакции.

Справка «ЗУ»

Антигистаминные препараты показаны как при аллергическом рините (вне зависимости от степени тяжести заболевания), так и при псевдоаллергии. На фармацевтическом рынке Украины присутствует европейский антигистаминный препарат – **Алерзин (левоцетиризин) от компании EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)**. Выпускается **Алерзин** в форме таблеток и оральных капель, что позволяет использовать его как у взрослых, так и у детей. Как известно, левоцетиризин оказывает не только мощное антигистаминное, но и противовоспалительное действие, способное обеспечить дополнительные клинические преимущества (Walsh G.M., 2009). Применение препарата 1 раз в сутки обеспечивает удобство приема и высокий комплаенс, а возможность использовать **Алерзин** в течение 12 месяцев без перерыва свидетельствует о высоком профиле безопасности.

Список литературы находится в редакции.