

Л.В. Кузнецова, д.м.н., профессор, А.Г. Кузнецов, А.В. Юркина, Т.Н. Бондаренко, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита: значение эозинофильного катионного белка в диагностике и мониторинге лечения персистирующего аллергического ринита

В этой статье мы кратко остановимся на современных взглядах на диагностику и лечение аллергического ринита (АР), а также поделимся своими результатами сравнения лабораторных данных эффективности применения двух современных антигистаминных препаратов (АГП). Надеемся, что статья будет интересна всем специалистам, которые лечат пациентов с АР, – семейным врачам, аллергологам, оториноларингологам.

Аллергический ринит (АР) без преувеличения является актуальной проблемой здравоохранения, что объясняется рядом факторов: высоким уровнем заболеваемости и ежегодным ростом; снижением качества жизни; большим количеством осложнений; значительными экономическими потерями.

Аллергический ринит, по определению ARIA (Международный консенсус по аллергическому риниту и его влиянию на астму), – это хроническое, IgE-зависимое воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется двумя или более назальными симптомами, такими как ринорея, зуд, заложенность носа и приступы чихания. Согласно классификации аллергического ринита различают:

- интермиттирующий (сезонный): симптомы присутствуют менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году;
- персистирующий (постоянный, КАР): симптомы присутствуют 4 и более дней в неделю или более 4 нед в году.

Основываясь на выраженности симптомов, указывают тяжесть течения заболевания: легкая, среднетяжелая, тяжелая.

Сезонный аллергический ринит обычно связан с воздействием на организм пыльцы цветущих растений (амброзия, береза, тополиный пух, злаковые растения и т.д.). Для него характерны:

- сезонный ритм;
- основными симптомами являются зуд в носу, чихание, отек слизистой носа и повышенная секреция;
- сочетание с раздражением глаз и слезотечением у многих пациентов.

При неэффективном лечении длительные и многократные обострения ринита могут способствовать переходу сезонной формы заболевания в круглогодичную.

Круглогодичная (постоянная, персистирующая) форма аллергического ринита обусловлена постоянным контактом с аллергенами, к которым у данного пациента есть гиперчувствительность. Чаще всего такими аллергенами являются: домашняя и бумажная пыль, клещи, шерсть и продукты жизнедеятельности теплокровных домашних животных, плесневые грибы (*Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium*), профессиональные аллергены. Предыдущая сенситализация к одному аллергену существенно облегчает формирование гиперчувствительности к другим аллергенам. Поэтому, у больных КАР часто выявляется поливалентная сенситализация, что определяет выраженность аллергического воспаления, более тяжелое и длительное течение заболевания, устойчивость к лечению.

Превалирующей, а нередко единственной жалобой пациентов с КАР является заложенность носа, а у части больных он заложен постоянно, даже в период ремиссии. Иногда КАР может совмещаться с аллергическим конъюнктивитом.

Дифференциальный диагноз КАР проводят с идиопатическим, инфекционным, гипертрофическим ринитом, полипозом носа, неаллергическим ринитом с эозинофилией (NARES).

В патогенезе аллергического ринита главную роль в развитии и поддержании аллергического воспаления в слизистой оболочке носа играют тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, базофилы и эндотелиальные клетки. Влияние этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции.

О возможности проявления аллергической реакции в отдаленные сроки сообщали в первой половине XX века, а в 1952 г. впервые было указано на ее практическое значение. Позднюю фазу аллергической реакции не следует рассматривать как просто усиленную и пролонгированную реакцию немедленного типа. Между обеими фазами существуют тесные связи. В поздней фазе реакции участвуют и факторы свертывающей системы крови.

Кратковременный, ограниченный контакт с аллергеном стимулирует раннюю фазу аллергического воспаления (рис. 1*). В подслизистом слое слизистой оболочки носа всегда присутствуют тучные клетки и связывание специфического аллергена с рецепторами тучных клеток приводит к выделению в межклеточное вещество медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, простагландина D₂, лейкотриенов B₄ и C₄, кининов), которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвестные симптомы ринита. Ведущую роль в развитии ранней фазы играют тучные клетки и гистамин.

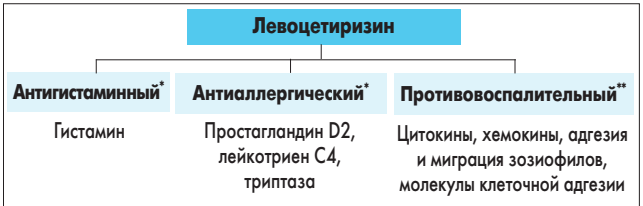


Рис. 1. Тройной эффект левоцетиризина

Поздняя фаза развивается через 4–6 ч после контакта с аллергеном и связана с миграцией эозинофилов, базофилов и лимфоцитов в очаг аллергического воспаления. Тучные клетки и гистамин уже не играют для поздней фазы ключевую роль и менее важны в развитии хронического аллергического воспалительного процесса.

Основную роль в развитии симптомов воспаления и соответственно симптомов аллергического ринита играют эозинофилы, мигрирующие в слизистую оболочку дыхательных путей. Гранулы эозинофилов содержат главный основной белок, эозинофильный катионный белок (ЭКБ), нейротоксин эозинофилов и пероксидазу (рис. 1**).

Эти вещества соединяются с протеогликанами и гиалуроновой кислотой базальной мембраны, вызывая повреждение эпителия.

Учитывая современные данные патогенеза аллергических заболеваний, лечение АР связано с базисной терапией (АГП, назальные кортикостероиды), направленной на подавление аллергического воспалительного процесса. В настоящее время базисной терапией АР являются неседативные АГП и назальные кортикостероиды. Неседативные АГП являются препаратами выбора при аллергическом рините легкой степени тяжести, а при среднетяжелой и тяжелой степени применяются в сочетании с топическими кортикостероидами.

Назальные кортикостероиды высокоэффективны в отношении воспаления и подавления симптомов АР, особенно назальной обструкции. По сравнению с неседативными АГП препараты этой группы характеризуются более медленным началом действия (2–3-и сутки лечения) и низким профилем безопасности при длительном применении. Напомним, что антигистаминные препараты обычно классифицируют как АГП первого поколения (седативные) и АГП второго поколения (неседативные).

В группе неседативных антигистаминных выделяют подкласс активных метаболитов лоратадина и цетиризина. По активности метаболиты (дезоратадин и левоцетиризин) превосходят своих предшественников и имеют ряд преимуществ, поэтому наиболее широко применяются при лечении аллергических заболеваний (сезонном и круглогодичном АР).

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные), согласно современным международным протоколам, не рекомендованы для лечения АР по причине отсутствия доказательств их противовоспалительного действия, недостаточной эффективности, развития тахифилаксии и большого количества ограничений. К сожалению, на постсоветском пространстве для лечения аллергических ринитов еще часто используются седативные АГП первого поколения: дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, мекгидролин. Единственным преимуществом АГП 1-го поколения на сегодняшний день является наличие парентеральных форм. В Канаде и США уже введен запрет на применение седативных АГП у детей в возрасте младше 6 лет и рассматривается вопрос о запрете безрецептурной продажи АГП первого поколения во всех возрастных группах.

Антигистаминная терапия очень важна для купирования аллергического воспаления, но нужно использовать те АГП, которые связывают не только гистамин, но и другие провоспалительные цитокины и прежде всего ЭКБ

Противовоспалительная активность, которая в наибольшей степени проявляется у двух современных неседативных АГП левоцетиризина и дезоратадина, может объяснить эффективность в отношении ведущего симптома КАР – заложенности носа. В частности, анализ многих международных исследований показал, что левоцетиризин в дозе 5 мг 1 раз в сутки достоверно уменьшал заложенность носа у пациентов с аллергическим ринитом.

Можно утверждать, что левоцетиризин является препаратом нового поколения, оказывая тройное воздействие на различных уровнях аллергического ответа (рис. 1).

Нами накоплен большой опыт применения левоцетиризина начиная с первых дней появления в 2007 году на фармацевтическом рынке Украины первого препарата с данным действующим веществом (Алерон, представлен на рынке компанией «Актавис»). В последние годы у нас появилась возможность исследовать динамику маркеров поздней фазы аллергической реакции, и мы решили проверить действие Алерона на эти показатели.

Современная диагностика позволяет изучать многие иммунологические показатели, использующиеся для оценки эффективности лечения длительно текущих аллергических заболеваний (персистирующий аллергический ринит, хроническая идиопатическая крапивница). Мы исследовали у пациентов с КАР количество ЭКБ как показателя хронической фазы аллергического воспаления и сравнили влияние на его уровень двух наиболее назначаемых в клинической практике АГП – дезоратадина и левоцетиризина (Eosinophil Cationic Protein, ECP < 15 µg/L. Метод ImmunoCAP® Phadia).

ЭКБ – положительно заряженный протеин, который секретируется сенситилизованными эозинофилами при аллергических и воспалительных реакциях. Дегрануляция эозинофилов с освобождением содержимого секреторных гранул запускается различными стимулами, среди которых наиболее важными являются секреторный IgA, IgG. Для ЭКБ характерна мощная цитотоксическая активность в отношении к различным клеткам организма, проявляющаяся в перфорировании мембран клеток-мишеней, что оказывает повреждающее действие на ткани при КАР и других воспалительных заболеваниях. В результате выброс ЭКБ стимулирует секрецию слизи в бронхах, тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов, связывает и нейтрализует гепарин.

Уровень ЭКБ в крови больных аллергическими заболеваниями (КАР, бронхиальная астма, atopический дерматит и т.п.) напрямую зависит от степени выраженности воспалительного процесса, соответственно, определение уровня ЭКБ позволяет определять выраженность аллергических заболеваний и эффективность их лечения. ЭКБ – достоверный критерий диагностики и эффективности проводимого лечения. Норма ЭКБ в крови – до 10–11 нг/мл.

Активность эозинофилов тесно взаимосвязана с возникновением и обострением КАР, бронхиальной астмы, atopического дерматита, крапивницы, аллергических заболеваний глаз, аллергических заболеваний среднего уха, и определение ЭКБ показано при диагностике и мониторинге течения этих заболеваний.

Исследование: сравнение эффективности Алерона (левоцетиризин, представленный на рынке компанией «Актавис») с дезоратадином при комплексной терапии КАР.

Задачи: оценить количество ЭКБ до и после лечения Алероном и дезоратадином у больных круглогодичным аллергическим ринитом.

Материалы и методы исследования. Нами были исследованы 60 пациентов (30 женщин и 30 мужчин) в возрасте от 18 до 50 лет. Также был определен уровень ЭКБ у здоровых лиц (30 человек) аналогичного возраста. Больные были разделены на две репрезентативные группы: 1 группа КАР – 30 человек, которые лечились АГП Алерон по 5 мг в сутки в течение 20 дней, 2 группа КАР – 30 человек, которые лечились АГП дезоратадин по 5 мг в сутки в течение 20 дней. Количество ЭКБ в сыворотке крови больных КАР до и после лечения представлены в таблице 1 и на рисунке 2.

Таблица. Уровень ЭКБ у больных круглогодичным аллергическим ринитом до и после лечения, нг/мл		
Группы больных, n	Количество ЭКБ до и после лечения (M±m), мкг/л	
	до лечения	после лечения
Здоровые пациенты (n=30), контрольная группа	7,1 ± 0,02	–
1 группа (n=30), лечение Алероном	58,6 ± 0,11* [†]	7,3 ± 0,02 *
2 группа (n=30), лечение дезоратадином	54,5 ± 0,09 * [†]	34,7 ± 0,08 * [†]

* Достоверные различия с группой здоровых доноров, p<0,05.
† Достоверные различия с данными до и после лечения, p<0,05.

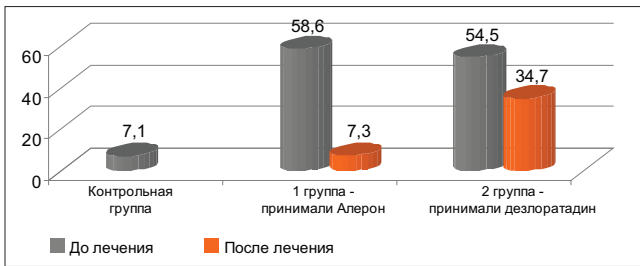


Рис. 2. Количество ЭКБ в процессе лечения АГП

При анализе полученных результатов оказалось, что уровень ЭКБ на фоне проводимого лечения снизился у пациентов обеих групп, принимавших как левоцетиризин, так и дезоратадин, но только при использовании Алерона у больных круглогодичным аллергическим ринитом уровень ЭКБ снизился до нормы (p<0,05). Таким образом, в нашем сравнительном исследовании было показано преимущество Алерона в подавлении поздней фазы аллергического воспаления.

К неоспоримым преимуществам Алерона можно также отнести быстроту развития клинического эффекта, что подтверждается угнетением выраженности симптомов аллергических заболеваний уже после приема первой дозы и стойкое (до 24 часов) сохранение его действия, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.

Выводы

1. Повышение уровня эозинофильного катионного белка (норма 10–11 нг/мл) является одним из ключевых показателей поздней фазы аллергического воспаления. ЭКБ с успехом может использоваться для диагностики заболеваний аллергической этиологии и мониторинга эффективности лечения этих заболеваний.
2. Рекомендуем базисную терапию на всех стадиях аллергического ринита проводить неседативными антигистаминными препаратами с доказанным влиянием на позднюю фазу аллергической реакции. Согласно результатам нашего сравнительного исследования, левоцетиризин обладает более выраженным противовоспалительным действием, чем дезоратадин.
3. По результатам исследования у пациентов с КАР, получавших в качестве базисной терапии в течение 20 дней Алерон (левоцетиризин, компании «Актавис»), уровень ЭКБ нормализовался (7,3 нг/мл), что позволяет нам рекомендовать Алерон в качестве препарата выбора, как при лечении круглогодичного аллергического ринита, так и сезонного аллергического ринита, аллергодерматозов, аллергических заболеваний глаз и среднего уха.

Список литературы находится в редакции.



АЛЕРОН (левоцетиризина дигидрохлорид). Неседативный антигистаминный препарат
Информация для специалистов отрасли здравоохранения. Имеются противопоказания и побочные эффекты. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.