

С.В. Зайков, д.мед.н., профессор, П.В. Гришило, к.мед.н., А.П. Гришило к.мед.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом: клиника, диагностика, лечение

Если этиология и патогенез аллергического ринита в последние десятилетия изучались и продолжают изучаться достаточно активно, то при неаллергическом рините эти вопросы освещены в литературе в меньшей степени, что особенно касается такой его формы, как неаллергический ринит с эозинофильным синдромом.

В последние годы существенно изменились сложившиеся ранее представления о значимости проблемы ринита (Р) среди различных групп пациентов, а также о подходах к его классификации, диагностике, лечению, профилактике и прогнозу заболевания. В постоянно обновляемых документах Программы ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA) в сотрудничестве с GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) и AllerGen (The Allergy, Genes and Environment Network) последовательно обращается внимание врачей разных специальностей на высокую распространенность Р, его негативное влияние на качество жизни, способность к обучению и труду, системный характер заболевания, особенно у детей, потенцирование риска развития бронхиальной астмы, значительные экономические потери для пациентов, их семей и общества в целом. Так, Р традиционно относится к числу наиболее распространенных заболеваний, поскольку, по обобщенным данным, в различных странах мира не менее 600 млн человек страдают Р, а его распространенность в популяции колеблется от 10 до 40%. В настоящее время ринитом называется воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется ринореей, чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу. При этом указанные симптомы возникают в течение по крайней мере 2 дней подряд и сохраняются более 1 ч большую часть дней. В соответствии с предложением Номенклатурного комитета Всемирной организации по аллергии (WAO) выделяются аллергическая и неаллергическая формы Р, принципиальные различия между которыми подробнее будут оговорены ниже. Аллергический ринит (АР) — это IgE-обусловленное аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, обусловленное контактом с причинно-значимым аллергеном, которое характеризуется заложенностью носа, ринореей, приступами чихания, зудом в носу и нередко anosmией, а также глазными симптомами (возможно наличие не всех симптомов). Все другие формы Р, где участие аллергических механизмов не доказано, предложено относить к неаллергическому риниту (НеАР).

В клинической практике важное значение придается определению формы Р у каждого пациента. Под АР понимается заболевание слизистой оболочки полости носа, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистых оболочек носовой полости и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 часа и более хотя бы 2 из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в носу.

НеАР — это не-IgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами, такими как заложенность, ринорея, чихание. Ряд авторов подчеркивают, что для НеАР характерным является отсутствие такого типичного для АР назального симптома, как зуд в носу. При этом симптомы НеАР возникают в связи с действием неаллергических, неинфекционных триггеров, таких как изменения погоды, воздействие резких запахов и сигаретного дыма, пряностей, горячей пищи, лекарственных препаратов, изменения температуры воздуха, влажности, атмосферного давления и др. У таких лиц не выявляются сопутствующие аллергические заболевания, отрицательные кожные, провокационные и лабораторные тесты с аллергенами, направленные на выявление аллерген-специфических антител класса IgE.

Необходимо отметить, что группой из 8 экспертов, приглашенных для создания консенсуса по клиническому определению НеАР и разработке соответствующих критериев по включению и исключению пациентов для участия в клинических исследованиях по данной проблеме, было выделено по меньшей мере 8 подтипов/фенотипов, соответствующих критериям НеАР, к которым были отнесены неаллергическая ринопатия (ранее вазомоторный Р или идиопатический НеАР); НеАР с эозинофильным синдромом (НАРЭС); атрофический Р; Р у лиц пожилого возраста (сенильный); Р, вызванный пищей и алкоголем; лекарственно-индуцированный Р (в том числе медикаментозный); гормональный Р (в том числе Р беременных); Р при спонтанной утечке цереброспинальной жидкости. В 2011 г. обобщенные представления о подгруппах АР и НеАР были суммированы в позиционных статьях EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), в которой все виды Р были классифицированы следующим образом: 1) АР (интермиттирующий/персистирующий, легкий/среднетяжелый/тяжелый, профессиональный); 2) инфекционный (вирусный, бактериальный, невирусный, небактериальный (простейшие/грибы); 3) неаллергический, неинфекционный (лекарственно-индуцированный — бета-блокаторы/вазодилаторы, контрацептивы/ацетилсалициловая кислота/нестероидные противовоспалительные препараты), НАРЭС, возможно с локальной продукцией IgE, профессиональный (низкомолекулярные химические соединения/ирританты, атрофический/ринит пожилых людей, идиопатический).

Если этиология и патогенез АР в последние десятилетия изучались и продолжают изучаться достаточно активно, то при НеАР эти вопросы освещены в литературе в меньшей степени, что особенно касается такой его формы, как НАРЭС. Особенно

остро стоит проблема четкого разграничения данных заболеваний, поскольку от этого зависит выбор правильной тактики лечения пациентов. Ошибочная классификация, неправильное определение фенотипа АР или НеАР могут привести к неэффективности лечения, повторным визитам к врачу, ухудшению compliance и приверженности к терапии, разочарованию пациентов и их родителей при отсутствии должного контроля над симптомами Р, их обращению к услугам альтернативной медицины, что еще более осложняет проблему. В подобной ситуации важное значение приобретает всестороннее изучение потенциальных триггеров и дифференциально-диагностических критериев для разграничения Р аллергического и неаллергического генеза. Активно проводится поиск патогномоничных маркеров, с помощью которых можно четко отличить АР от НеАР.

Известно, что различные типы воспалительных реакций, особенно эозинофильное воспаление, имеют основополагающее значение при АР, однако присутствие в тканях и циркулирующей крови повышенного количества эозинофилов, интерлейкина (ИЛ) 5 или даже поликлонального IgE, без значимой антительной активности, не обязательно указывает на аллергическую реакцию, что существенно снижает диагностическое значение данного критерия, на который ранее полагались практикующие врачи. Кроме того, одни и те же ИЛ (цитокины), продуцируемые клетками иммунной системы и/или клетками-эффекторами и рециркулируемые в различные процессы, не обязательно являются маркерами аллергических реакций, поскольку самые различные вещества могут стимулировать выработку поликлонального IgE. Так, энтеротоксины *Staphylococcus aureus* способны стимулировать эозинофильное воспаление и IgE-опосредованный ответ при типичных неаллергических полипах носа. Также одинаковым может быть воздействие сигаретного дыма, в том числе при пассивном курении, на микроскопический и иммунологический вид биоптатов слизистой оболочки носа при АР и НеАР.

Важной особенностью обоих видов Р является неспецифическая назальная гиперреактивность, которая заключается в усилении назального ответа на нормальные для здорового человека стимулы, что приводит к заложенности носа, ринорее, приступам чихания. К таким стимулам могут быть отнесены нагревание слизистой оболочки носа, воздействие на нее холодного воздуха, провокация слизистой оболочки гистамином или метахолином, акроилеином, капсаицином, резкие



С.В. Зайков

запахи, изменение позы, температуры тела, употребление горячих напитков и др. В основе неспецифической назальной гиперреактивности также могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения.

НеАР включает гетерогенную группу состояний, с участием различных неиммунологических триггеров и различных патофизиологических механизмов, что затрудняет понимание его природы. Нейрогенные и воспалительные механизмы этого заболевания до настоящего времени изучены явно недостаточно, однако особое внимание обращается на неспецифическую назальную гиперреактивность на факторы окружающей среды. Так, установлено, что важную роль в ее развитии играют сенсорные С-волокна (немиелинизированные первичные афферентные волокна очень малого диаметра), основным компонентом которых являются многофункциональные ноцицепторы, реагирующие на повреждающие химические, термические или механические раздражения. Одним из таких раздражителей может быть капсаицин, содержащийся в различных видах стручкового перца и являющийся блокаторм быстрой К-каналов А-типа. Раздражающее действие капсаицина обусловлено влиянием на ванилоидные рецепторы VR₁ (TRPV₁), агонистом которых он является. На сенсорных С-волокнах в слизистой оболочке носа человека обнаруживаются TRPV₁ и VR₁. В настоящее время изучен целый ряд рецепторов из семейства TRP-каналов (transient receptor potential). TRPV₁ играет центральную роль при воспалительных процессах: активизация ноцицептивных нервных волокон вызывает импульсы, передаваемые затем центральной нервной системой. При этом важную роль играют нейромодуляторы, такие как кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) и субстанция Р, высвобождение которых обеспечивает передачу сигнала к следующему нейрону и таким образом передает раздражение в головной мозг. Субстанция Р и различные другие вазоактивные нейропептиды, например пептид CGRP, нейрокинин А, запускающие или усиливающие воспалительные процессы, высвобождаются не только в точке синапса, но и непосредственно в области раздражения.

Продолжение на стр. 34.

С.В. Зайков, д.мед.н., профессор, П.В. Гришило, к.мед.н., А.П. Гришило, к.мед.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, ГУ «Национальный институт фтизиотриии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом: клиника, диагностика, лечение

Продолжение. Начало на стр. 33.

Все это приводит к вазодилатации, повышению проницаемости сосудистой стенки, а также к активизации иммуноактивных клеток, в частности гранулоцитов, которые, в свою очередь, высвобождают медиаторы воспаления. Именно с подобными механизмами связывают развитие ряда форм НепАР.

Как указывалось выше, одним из подтипов/фенотипов НепАР является НАРЭС, на характеристике которого в рамках данной публикации остановимся подробнее, поскольку его часто приходится дифференцировать с АР. НАРЭС, впервые описанный R.L. Jacobs и соавт. (1981), остается пока недостаточно хорошо изученной клинической формой Р, хотя и отмечается у 13-33% пациентов с НепАР. Патопизиология НАРЭС изучена недостаточно, однако установлено, что ключевым компонентом в цепи патогенеза заболевания является постоянное эозинофильное воспаление, которое способно провоцировать развитие микрополипоза. При этом ряд авторов кроме типичного НАРЭС предлагают выделять еще несколько основных типов воспалительного процесса в зависимости от содержания в назальном секрете пациентов эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток: 1) типичный НАРЭС с преобладанием эозинофильного воспаления (количество эозинофилов более 20% клеток); 2) воспаление с участием тучных клеток (более 10% от общего числа в риноцитогамме); 3) превалирование нейтрофильного воспаления с содержанием данных клеток более 50% в риноцитогамме, однако без признаков инфекционного процесса; 4) воспаление, при котором в риноцитогамме одновременно присутствуют более 20% эозинофилов и 10% тучных клеток. В последние годы высказано предположение, что у некоторых пациентов НАРЭС может быть ранним этапом развития гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте и нестероидным противовоспалительным средствам, что наряду с полипозом носа и бронхиальной гиперреактивностью приводит к формированию «аспириновой триады» (астматической), хотя данный факт подтверждается и не всеми авторами. При этом один из важных диагностических маркеров заболевания связан с оценкой эффекта на проводимое лечение, поскольку пациент с НАРЭС обычно, но не всегда, позитивно отвечает на лечение интраназальными глюкокортикостероидами (ГКС).

НАРЭС (может называться и «НАРЭС, возможно с локальной продукцией IgE») относится к неоднородным синдромам с пока неизвестной этиологией и характеризуется наличием выраженной назальной эозинофилии, отсутствием положительных данных аллергологического анамнеза, отрицательными результатами кожного и лабораторного тестирования с причинно-значимыми

аллергенами. Заболевание развивается у детей и взрослых. Бронхиальная астма у пациентов с НАРЭС встречается не часто, однако все же у половины больных наблюдается неспецифическая гиперреактивность бронхов, что, как указывалось выше, наряду с полипозом носа может быть основой для формирования «аспириновой триады».

Для клиники НАРЭС характерны персистирующие симптомы, жалобы на ринорею с профузными водянистыми выделениями из носа, пароксизмы чихания, прогрессирующее затруднение носового дыхания, снижение обоняния (вплоть до развития аносмии у 30% пациентов), слабо выраженный зуд в носу, нарушение сна, склонность к образованию назальных полипов, гиперреактивности бронхов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами (АГП), но хороший эффект при применении интраназальных ГКС. Симптомы НАРЭС могут усиливаться при внезапном изменении метеорологических, вдыхании резких запахов, парфюмерии, пыли, газов и др. Кроме того, пациенты с данным видом Р часто страдают от респираторных инфекций, которые нередко приобретают рецидивирующий характер. НАРЭС также может являться серьезным фактором риска обструктивного гипопноэ/апноэ сна, что сопровождается нарушением полисомнографических параметров (индекс гипопноэ, индекс апноэ-гипопноэ, среднее и минимальное насыщение кислородом) при соответствующем инструментальном обследовании пациентов.

При дальнейшем обследовании больных отмечаются отрицательные кожные пробы с ингаляционными аллергенами, наличие эозинофилов (5-20% клеток и более) в назальном секрете и крови, а также в индуцированной мокроте, нормальный уровень общего сывороточного IgE, отсутствие аллерген-специфических IgE в сыворотке крови, повышение в назальном секрете уровня триптазы, эозинофильного катионного протеина, зотаксина-2 и -3, ряда интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора), повышение концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в назальном секрете и сыворотке крови, отрицательные назальные провокационные тесты с аллергенами. Риноскопическая картина при НАРЭС обычно не имеет специфических признаков. При осмотре полости носа слизистая оболочка носовых раковин цианотична, иногда с наличием на ней белых пятен. При прогрессировании этого вида НепАР развиваются полипозные изменения слизистой оболочки средних и нижних носовых раковин и околоносовых пазух. При НАРЭС также отмечаются воспалительные изменения и в области околоносовых пазух, что подтверждается данными компьютерной томографии, отражающей соответствующие рентгенологические изменения, характерные

для синуситов. Кроме того, дополнительным диагностическим признаком, отличающим НАРЭС от других видов Р, является отсутствие реакции на эндоназальную провокацию с метахолином (K. Ito, 1993).

В последние годы оценивалось диагностическое значение различных маркеров при АР и НепАР. Так, M. Groger и соавт. (2012) была изучена возможность дифференцировать НепАР (в частности его фенотип НАРЭС) от АР по спектру медиаторов и цитокинов, в результате чего установлено, что при персистирующем АР и НАРЭС ключевыми клетками воспаления являются тучные клетки и эозинофилы, при обоих заболеваниях имеет место высокий уровень триптазы, однако содержание эозинофильного катионного белка выше при НАРЭС. Кроме того, при НАРЭС отмечалось увеличение продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и колониестимулирующего фактора, а при персистирующем АР — ИЛ-5. Новым подходом является определение роли ИЛ-17, который повышается при АР и НепАР и может быть фактором для нейтрофильной инфильтрации слизистой носа и быть причастным к процессам ремоделирования слизистой носа при НАРЭС. Еще одним механизмом, вероятно, отличающим АР от НепАР, является локальная продукция IgE. Такая продукция IgE у пациентов без атопии не является редкостью и наблюдается у 25,7% пациентов с Р, однако при этом у больных с АР процент обнаружения локальной продукции IgE составил 63,1%, а при НепАР — 11,2% (C. Rondon и соавт., 2012). К сожалению, изучение таких маркеров воспаления, как оксид азота в выдыхаемом воздухе, не дало обнадеживающих результатов для дифференциальной диагностики между АР и НепАР. В качестве фенотипического маркера, разграничивающего АР от НепАР, предлагался ответ на аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ), однако этот критерий малоприменим для врачей первичного звена, имеет ограничения по возрасту в детской практике, отдалает постановку точного диагноза на длительное время.

В связи со всем вышеуказанным для практикующего врача важное значение приобретает проведение дифференциальной диагностики между АР и НепАР, в частности с НАРЭС, что позволяет оптимизировать лечение соответствующих категорий пациентов. Основные отличия в клинических характеристиках АР и НепАР можно сформулировать следующим образом:

- пациенты с НепАР чаще отмечают заложенность носа и насморк, а не чихание и зуд, которые преобладают при АР;
- у пациентов с НепАР симптомы, как правило, развиваются в более позднем возрасте;
- общими триггерами НепАР являются изменения в погоде и температуре, воздействие продуктов питания, парфюмерии, запахов, дыма и пр.;
- контакт с ингаляционными аллергенами, как правило, не приводит к появлению симптомов у пациентов с НепАР;

- у пациентов с НепАР реже отмечаются и менее выражены жалобы на глазные симптомы (зуд, слезотечение, покраснение и припухлость);

- многие пациенты с НепАР отмечают неэффективность АГП, однако хорошо отвечают на терапию топическими ГКС;

- пациенты с НепАР обычно не имеют сопутствующих атопических заболеваний и отягощенного семейного анамнеза по атопии;

- пациенты с АР (в отличие от лиц с НепАР) дают положительные результаты кожного, провокационного и лабораторного тестирования с причинно-значимыми аллергенами.

Необходимо отметить, что в последние годы рядом авторов опубликованы данные и о наличии локального АР, сопровождающегося местной (в слизистой оболочке носа) гиперпродукцией IgE к ингаляционным аллергенам, с локальным Th₂-профилем воспаления в ответ на аллергенные стимулы. При этой форме АР, так же как и при НАРЭС, отмечаются отсутствие аллерген-специфических антител в сыворотке крови и отрицательные результаты кожных и лабораторных тестов с аллергенами, однако имеется классическая клиническая картина АР. В этой ситуации основными дифференциально-диагностическими признаками, отличающими НАРЭС от локального АР, являются отрицательные назальные провокационные тесты с ингаляционными аллергенами, особенно клещевыми.

К основным лекарственным средствам, применяемым в фармакотерапии пациентов с НАРЭС, относятся интраназальные ГКС (мометазон фуорат, флутиказон пропионат, флутиказон фуорат), которые рассматриваются как высокоэффективные средства первого ряда. Эти препараты обладают мощными противовоспалительными свойствами, воздействуя практически на все звенья аллергического и неаллергического воспаления. Несмотря на то что при НАРЭС отсутствуют проявления системной атопии, в литературе имеются данные о положительных результатах применения комбинации топических ГКС с неседативными АГП системного действия. Эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении пациентов с НАРЭС пока изучена недостаточно. Ряду пациентов НАРЭС и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты может быть показана десенсибилизация данным препаратом, поскольку результаты акустической ринометрии свидетельствуют об уменьшении размеров полипов, а также о снижении экспрессии лейкотриеновых рецепторов слизистой оболочки носа после курса местной десенсибилизации ацетилсалициловой кислотой. Части пациентов по показаниям могут рекомендоваться и хирургические методы лечения заболевания.

Таким образом, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом имеет сходные симптомы с аллергическим ринитом, что диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики между ними, а своевременная постановка правильного диагноза является основой назначения пациенту оптимальных методов лечения его заболевания.

Список литературы находится в редакции. 3

ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



- ЛУКАСТ покращує довгостроковий контроль астми.*
- ЛУКАСТ - ефективний вибір для лікування алергічного риніту і загострення інтермітуючої бронхіальної астми.*
- ЛУКАСТ добре переноситься та володіє високим профілем безпеки.*

* Ю.І. Феценко, Л.О. Яшина. Результати дослідження застосування модифікаторів лейкотриєнів у хворих на бронхіальну астму//Астма та алергія. - 2011, №4, с. 5-12.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТС R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи запобігання денних та нічних симптомів захворювань; лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофільні інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомлюваність, безсоння, парестезія; рідко – судомні напади; з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судороги; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних крововиливів; прискорення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

Р.п.:№UA/10555/01/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.