

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев;
С.В. Скичко, Винницкая центральная районная клиническая больница

Аллергический ринит и коморбидные состояния

В постоянно обновляемых документах программы Всемирной организации здравоохранения «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update, ARIA) в сотрудничестве с GA2LEN и AllerGen термином «ринит» определяют 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 свыше 1 ч большую часть дней.



С.В. Зайков

Актуальность проблемы ринита обусловлена системным характером заболевания, его способностью индуцировать развитие бронхиальной астмы (БА; до 64% случаев), высокой распространенностью (10-40%) в популяции, негативным влиянием на качество жизни пациентов (в среднем человек страдает от данного заболевания на протяжении не менее 1-2 лет жизни, у взрослых ежегодно отмечается 2-5 эпизодов ринита, у детей – 7-10, ринит ассоциируется с нарушениями сна, способности к трудовой деятельности, обучению, отдыху), значительными экономическими потерями (40% времени отсутствия на рабочем месте и 30% дней пропусков посещения школы обусловлены ринитом; ежегодные прямые и косвенные экономические потери от аллергического ринита (АР) в США оценивают в 2-5 и 2-4 млрд долларов соответственно).

В 2011 г. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) представила следующую классификацию ринита:

- АР (интермиттирующий/персистирующий, легкий/среднетяжелый/тяжелый, профессиональный);
- инфекционный (вирусный, бактериальный, невирусный, небактериальный – простейшие/грибы);
- неаллергический/неинфекционный (НеАР):

- ◊ лекарственно-индуцированный (β-блокаторы, вазодилаторы, контрацептивы, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты);

- ◊ НеАР с эозинофильным синдромом (NARES), возможно с локальной продукцией IgE;

- ◊ профессиональный (низкомолекулярные химические соединения / ирританты, атрофический ринит / ринит у лиц пожилого возраста, идиопатический ринит).

Американская академия отоларингологии и хирургии головы и шеи (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, AAO-HNS, 2014) предложила разделять АР следующим образом:

- по характеру течения:
 - ◊ сезонный;
 - ◊ круглогодичный;
 - ◊ эпизодический (редкий контакт с аллергенами);
- по частоте симптомов:
 - ◊ интермиттирующий (симптомы <4 дней в неделю или <4 нед в году);
 - ◊ персистирующий;
- по степени тяжести симптомов:
 - ◊ умеренно выраженный;
 - ◊ значительно выраженный.

Часто у одного больного обнаруживаются несколько форм аллергических заболеваний (АЗ). При этом коморбидностью называется сочетание у пациента ≥2 самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. Симптомы АР включают назальные и неназальные проявления. Основными назальными симптомами АР являются зуд в носу, чихание, ринорея, заложенность носа, неназальными – зуд и покраснение глаз, слезотечение, отечность век. Кроме того, АР характеризуется такими признаками, как стекание выделений из носоглотки, кашель, покашливание, дискомфорт в горле, охриплость голоса, ухудшение вкусовых качеств, снижение слуха, боль в ухе. Возможны и общие нарушения: слабость, утомляемость, снижение концентрации внимания, способности к трудовой деятельности и обучению, ухудшение аппетита и расстройства сна. Иногда их интенсивность и влияние на качество жизни больных более значимы, чем таковые назальных симптомов.

Методы диагностики АР включают:

- сбор жалоб, анамнеза, выявление возможных наследственных факторов;
- оценку условий окружающей среды;
- физикальный осмотр (поиск коморбидных состояний – БА, дерматит, анноз, отит, синусит);
- определение уровня аллергенспецифических IgE (кожные и/или лабораторные тесты с аллергенами как ведущий критерий для разграничения АР и НеАР);
- назальные провокационные пробы с аллергенами (при сомнительных результатах определения аллергенспецифических IgE) с использованием риноманометрии;
- исследование функции внешнего дыхания для исключения или подтверждения сопутствующей БА.

В ряде случаев рекомендуется проведение дополнительных методов исследования, включающих цитологическое исследование мазков-отпечатков и смывов из полости носа, эндоскопическое исследование полости носа, активная передняя риноманометрия и акустическая ринометрия, пиковая скорость вдоха через нос (пиковый назальный инспираторный поток), исследование порогов обоняния и мукоцилиарного транспорта, рентгенография, компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух (при осложненных формах ринита), бактериологическое исследование материала со слизистой оболочки носа.

Отличия клинической картины АР и НеАР:

- пациенты с НеАР чаще отмечают заложенность носа и насморк, а не чихание и зуд, которые преобладают при АР;
- у больных НеАР симптомы, как правило, развиваются в более позднем возрасте;
- общими триггерами НеАР являются изменения погодных условий и температуры воздуха, воздействие продуктов питания, курения, парфюмерии, резких запахов, газов, дыма и др.;
- контакт с ингаляционными аллергенами, как правило, не приводит к появлению симптомов у пациентов с НеАР;
- у пациентов с НеАР реже отмечаются и менее выражены жалобы на глазные симптомы (зуд, слезотечение, покраснение и припухлость), а также отсутствуют системные проявления аллергопатологии;
- многие больные НеАР отмечают неэффективность антигистаминных препаратов (АГП);
- у пациентов с НеАР, как правило, отсутствуют сопутствующие атопические заболевания, а семейный анамнез не отягощен в отношении атопии;
- пациенты с АР демонстрируют положительные результаты кожного, провокационного и лабораторного тестирования с причинно-значимыми аллергенами;
- при АР отмечается положительный эффект аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Этиология NARES (возможно с локальной продукцией IgE) не известна, данное заболевание может возникнуть в любом возрасте, характеризуется наличием выраженной назальной эозинофилии, отсутствием указаний на аллергопатологию в анамнезе, отрицательными результатами тестирования с аллергенами. При этой форме ринита отмечаются персистирующие симптомы, слабо выраженное чихание и зуд, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию АГП, хороший эффект при применении интраназальных кортикостероидов (ИКС). В последние годы высказано предположение, что у некоторых пациентов NARES может быть ранним этапом гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте.

Идиопатический ринит характеризуется гиперреактивностью верхних дыхательных путей к неспецифическим факторам окружающей среды (изменения температуры воздуха и влажности, табачный дым и резкие запахи). Патологические проявления возникают вследствие воспаления слизистой оболочки носа (у небольшого количества пациентов),

усиления роли С-волокон (хотя механизм этого явления не установлен), гиперреактивности парасимпатической системы и/или гипореактивности симпатической системы и/или glandулярной гиперреактивности.

Пошаговый (поэтапный) подход к диагностике АР согласно рекомендациями ARIA:

- анкетирование пациентов с целью выявления симптомов, характерных для больных АР или НеАР;
- при наличии симптомов, типичных для АР, проводится физикальное обследование, передняя риноскопия, пробная терапия АГП или ИКС, кожное тестирование с аллергенами или определение аллергенспецифического IgE в сыворотке;
- определение формы и степени тяжести заболевания, если диагноз АР у пациента становится очевидным;
- назначение терапии с учетом результатов обследования, выполненного на предыдущем этапе.

Коморбидные АЗ и АР

Одним из наиболее частых заболеваний (до 87% случаев), сочетающихся с АР, является БА. АР предшествует БА в 64% случаев. У взрослых пациентов с БА назальные симптомы отмечаются в 78% случаев. 38% больных АР страдают также БА. АР является фактором риска развития БА и отягощает ее течение (БА также оказывает негативное влияние на симптомы АР). Так, по данным J. Bousquet и соавт. (2005), АР существенно повышает риск развития обострения БА. При сопутствующем АР частота госпитализаций вследствие обострений БА увеличивается почти в 1,5 раза (Price D., 2005). Коморбидность АР и БА обусловлена схожестью их патогенетических и патофизиологических механизмов, в основе которых лежат сходство строения верхних и нижних дыхательных путей, наличие персистирующего аллергического воспаления, вызванного одинаковыми триггерами, воспалительными клетками (мастоцитами, эозинофилами, Т-клетками и пр.) и медиаторами воспаления (гистамином, лейкотриенами, цитокинами), формирование назальной и бронхиальной гиперреактивности, общность нейрогуморальных механизмов и др.

Еще одним частым (до 75% случаев) заболеванием, сопровождающим АР, является аллергический конъюнктивит, особенно часто развивающийся у пациентов с сезонным АР. Часто при АР возникает риносинусит (у 25-30% – острый, у 60-80% – хронический). Его причиной может выступать длительное применение назальных деконгестантов, приводящих

к дисфункции ресничек эпителия носа. Важную роль в развитии риносинусита также играют анатомические и иммунологические факторы, вызывающие отек слизистой оболочки носа с последующей дисфункцией цилиарного транспорта и застою слизи, способствующим колонизации вирусной, бактериальной и грибковой инфекции.

У пациентов с АР часто нарушается функция евстахиевой трубы, что может привести к развитию аллергического отита, особенно у детей. На взаимосвязь АР с экссудативным средним отитом указывает наличие интерлейкина-4 и интерлейкина-5 в выпоте из среднего уха. АР влияет на деятельность центральной нервной системы, ухудшает качество жизни пациентов, негативно влияя на сон, когнитивные функции, способность к обучению, трудовой деятельности и др.

Исследования последних лет демонстрируют отчетливую связь АР и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Есть данные о том, что частые и длительные ОРВИ создают условия для развития аллергопатологии, а наличие АЗ (особенно АР) сопряжено с частыми эпизодами ОРВИ. Среди причин, повышающих вероятность возникновения ОРВИ на фоне атопии, являются нарушения цитокинового баланса, барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, ассоциирующиеся с легким проникновением вирусов в организм, снижение продукции γ -интерферона, ослабление противовирусного и антимикробного иммунитета. Некоторые вирусы способны индуцировать синтез

специфического IgE, усиливать гиперреактивность бронхов и сенсибилизацию организма к неинфекционным аллергенам.

Проникновению вирусов в слизистую оболочку способствует также наличие минимального персистирующего воспаления дыхательных путей у пациентов с атопией, сопровождающегося инфильтрацией тканей воспалительными клетками и активацией молекул межклеточной адгезии ICAM-1. Вирусы используют молекулу ICAM-1 для проникновения в эпителий и далее в ткани. ICAM-1 – рецептор для 90% риновирусов, частых возбудителей ОРВИ.

ОРВИ могут провоцировать обострения АР и БА. Одновременное воздействие вирусов и аллергенов повышает риск госпитализации по причине обострения БА у детей в 20 раз по сравнению с другими комбинациями различных факторов риска (Murray C.S. et al., 1995). Концентрация гистамина и эозинофилов у детей с АР значительно увеличивается в случае наличия риновирусной инфекции (Lemanske R.F., 1989), что следует учитывать при ведении данной категории пациентов.

Общие принципы лечения пациентов с АР

Общие принципы лечения пациентов с АР включают комплексность, этапность (устранение симптомов, базисная терапия, профилактика обострений, контроль заболевания), элиминацию аллергенов (по мере возможности), рациональную фармакотерапию, АСИТ (осуществляется врачом-аллергологом), проведение образовательных программ с пациентами и членами их

семей. Рациональная фармакотерапия АР должна основываться на проведении противовоспалительной терапии, в первую очередь АГП. Согласно рекомендациям ААО-HNS (2014), к препаратам 1-й линии относятся ИКС и неседативные АГП (особенно при чихании и зуде). При этом преимуществами в плане эффективности и безопасности обладают цетиризин и левоцетиризин. Также могут применяться интраназальные формы АГП. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов не относятся к терапии 1-й линии и чаще назначаются при сочетании АР с БА. Комбинированная фармакотерапия применяется при неадекватном ответе на монотерапию. Преимущества могут обеспечить подкожная и сублингвальная АСИТ. Хирургическое лечение, акупунктура показаны только части пациентов, а фитотерапия не рекомендуется.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что не только на фоне аллергопатологии, но и при ОРВИ наблюдаются активация мастоцитов, выброс различных медиаторов. Результаты исследований показывают, что у пациентов без АЗ, страдающих частыми ОРВИ (особенно на фоне атопии), отмечается повышенный выброс гистамина, что обуславливает наличие симптомов, типичных для ОРВИ, и проявлений, характерных для аллергопатологии. Это подтверждает целесообразность включения в комплекс лечения пациентов с ОРВИ (как с АЗ, так и без них) АГП. Доказательства эффективности применения АГП в терапии ОРВИ у лиц с/без АЗ получены в ряде исследований

(Graham A. C., Temple M. R., Obar J. J., 2015).

Для реализации антигистаминного действия препарат должен создавать высокие терапевтические концентрации в местах расположения H_1 -рецепторов. Цетиризин создает высокие концентрации в межклеточном пространстве – непосредственно в месте локализации H_1 -рецепторов. Он отличается минимальным риском дозозависимого воздействия на клетки и органы, низкими вариабельностью терапевтического эффекта у различных категорий пациентов и частотой нежелательного лекарственного взаимодействия, отсутствием кумуляции.

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат Цетрин («Др. Редди'с Лабораторис Лтд.») с подтвержденной клинической эквивалентностью оригинальному цетиризину. В отношении Цетрина накоплена обширная доказательная база, препарат давно и успешно применяется в медицинской практике. Цетиризин производства компании «Др. Редди'с Лабораторис Лтд.» получил одобрение авторитетных мировых органов по контролю качества и безопасности лекарственных препаратов, разрешен к применению в США, Германии, Великобритании и других странах мира.

АР относится к числу наиболее распространенных заболеваний, часто сочетающихся с другими патологическими состояниями. В лечении пациентов с аллергическим ринитом важное место наряду с ИКС занимают современные антигистаминные препараты.

Эффективность цетиризина в лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы

Цель

Задачей исследования было изучить эффективность и безопасность применения цетиризина в лечении аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА).

Методы

В исследование были включены пациенты с АР и БА, обратившиеся в аллергологическое отделение с февраля по июль 2000 года. Все пациенты прошли алерготестирование (кожные пробы). Результаты терапии оценивались по специально разработанной суммарной шкале аллергии, учитывающей такие показатели, как частота обострений, использование бронходилататоров и противовоспалительных препаратов, показатели ЭКГ и печеночные пробы. Оценка результатов производилась непосредственно перед началом терапии цетиризином и сразу по ее завершении.

Результаты

В исследовании приняли участие 43 пациента, еще 7 были исключены в процессе. Возраст больных – от 3 до 15 лет, из них 30 (69,8%) были мужского пола, 13 (30,2%) – женского. Средняя оценка по суммарной шкале аллергии до лечения составляла 27 баллов, после терапии цетиризином – 2 балла. В группе цетиризина после лечения отмечено: значительное снижение содержания общего сывороточного иммуноглобулина Е и эозинофилов крови; уменьшение частоты обострений; сокращение использования бронходилататоров и противовоспалительных препаратов. При этом редкие побочные реакции не были серьезными и не требовали прекращения приема препарата.

Выводы

Применение цетиризина в дозе 5-10 мг/сут является безопасным и эффективным методом терапии сезонных и круглогодичных АР. Цетиризин способствует устранению симптомов АР, БА легкой и средней тяжести. Таким образом, препарат может быть рекомендован в качестве дополнительной фармакотерапии БА.

Hindawi E.A., Wahadneh A., Najada A., Hababbeh Z. Researchgate, Feb 2015

ЦЕТРИН®

Спрямована дія в центр алергії*

- Висока ефективність завдяки максимальній концентрації поблизу H_1 -рецепторів^{1,2}
- Практично відсутній ризик накопичення в клітинах органів^{1,2}
- Майже відсутній метаболізм в печінці і ризик лікарських взаємодій³

№1 в Україні від алергії!**

Цетрин® (цетиризин гідрохлорид), Таб. 10 мг №30 та №60. ТМЦ. РСМ UA6789102-01 від 01.02.13 №977. Виробник: «Др. Редді'с Лабораторіс Пвтд.» Індія. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою 030111, м. Київ, Солов'янка шосе, 103, оф. 11-Б. Представництво «Др. Редді'с Лабораторіс Пвтд.» в Україні: «Др. Редді'с Фарма» ТОВ. Ресурси лікарського забору призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження по медичним інформаційним та спеціалізованим медичним центрам. Перед призначенням почитайте інструкцію до медичного застосування. Зобов'язані Цетрин призначати для застосування у дітей до 6 років. Відсутність без рецепта. 1386-28/07/2015-001. *На терені «Центр алергії» розробляється H_1 -рецепторні як основа патогенетична ланка алергічного процесу. Роль H_1 -рецепторів визначалась при дослідженні ролі H_1 і впливу на частоту свистячих атаків (Сучасні терміни алергії) (Сучасні терміни алергії) заповнюють у даній підгрупі. Додаток в Україні: 27.03.2015. Доказова ефективність та безпека терапії. В.В. Чортюк, Львів, 2015. С. 114. Клінічні випробування та апробації. С.М. Данилюк, Київ, 2006. С. 713. Саймон С.Б. Алергія: сучасні та майбутні ефекти антигистамінової терапії. С.В. Саймон // Вісник Інтернет. Алергологія – 2008. – №1(14) – С. 16-21. **За даними державного реєстру Системи досліджень «ФармаСистем» згідно з аналітичним звітним ТОВ «Промісна Фарма», препарат Цетрин виробництва «Др. Редді'с Лабораторіс Пвтд.» є лідером продажів в сегменті таблетованих антигистамінової терапії (БАА) в Україні в липні 2015 р. у сегменті. 1. The Social Use of Cetirizine in the Treatment of Allergic Rhinitis. Liu Zhang, Lei Cheng, Jang-Ho Hong. Pharmacology 2013; 92: 14-25. 2. Препарати блокатори H_1 -рецепторів в очима: ефективне розповсюдження. А.Р. Шенкер. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Paris VIII, Paris, France. Клінічна фармакологія. Алергологія. №4(73), 2014. 3. Zhang L, Cheng L, Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1155/2013/1461). 2008-23/10/2015-001