

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, А.Б. ТУРОВСКИЙ, д.м.н., Г.П. БОНДАРЕВА, О.В. СЁМКИНА, ГБУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

По прогнозу ВОЗ, в течение XXI в. аллергические заболевания займут второе место, уступая по распространенности лишь психическим заболеваниям. К тому же отмечается утяжеление течения аллергии, развитие полисенсibilизации, присоединение различных инфекционных осложнений на фоне иммунологических расстройств. Аллергический ринит представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Пристальное внимание международной медицинской общественности к этому вопросу вызвано целым спектром как медицинских, так и социальных аспектов. Лечение аллергического ринита требует комплексного подхода, учитывающего патогенез заболевания.

Ключевые слова: аллергический ринит, базисная терапия, кортикостероиды, мометазон

Проблемы аллергического ринита (АР) нашли свое отражение в международном консенсусе (ARIA 2001; ARIA 2008 Update; ARIA 2010 Revision) – согласительном документе, созданном в сотрудничестве с ВОЗ. Настоящая статья представляет собой изложение согласованного мнения отечественных и зарубежных специалистов: отоларингологов, аллергологов и иммунологов – о современном подходе к диагностике, лечению и профилактике АР [6, 7].

КЛАССИФИКАЦИЯ АР

АР – это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется классической триадой симптомов: ринореей, чиханьем, нарушением носового дыхания (зачастую и обоняния).

До недавнего времени АР делили на две основные формы: сезонный, обусловленный сенсibilизацией к аллергенам

пыльцы растений, и круглогодичный, который вызван реакцией на бытовые аллергены. В 2001 г. эта классификация была пересмотрена экспертами ВОЗ, и новая учитывает симптомы и показатели качества жизни пациента. Она предполагает выделение интермиттирующего и персистирующего АР на основании длительности сохранения симптомов (табл. 1).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АР

Пусковыми факторами АР в основном выступают воздушные аллергены. Наиболее частыми «домашними» аллергенами являются клещи домашней пыли, слюна и перхоть животных, насекомые и аллергены растительного происхождения. К основным «внешним» аллергенам относится пыльца растений и плесневые грибки. Существует также профессиональный АР, который чаще всего сопровождается поражением нижних дыхательных путей и находится в компетенции врачей-профпатологов. Кроме воздушных аллергенов, причиной развития АР может быть аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты. В таком случае ринит рассматривается как элемент «аспириновой триады».

Аллергены, попадая вместе с воздухом в полость носа, частично оседают на реснитчатом эпителии и, вступая в местный контакт, вызывают развитие сенсibilизации организма. При их повторном попадании на сенсibilизированную слизистую оболочку запускается аллергическая IgE-зависимая реакция.

Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, предполагающей воздействие на сложный воспалительный ответ, а не только на симптомы аллергии.

КЛИНИКА АР

Для адекватной оценки тяжести процесса, правильного выбора метода лечения и точного прогнозирования течения

Таблица 1. Классификация АР [6]

Интермиттирующий	Персистирующий
<ul style="list-style-type: none"> • Менее 4 дней в неделю • Или меньше 4 нед. в году 	<ul style="list-style-type: none"> • Более 4 дней в неделю • Или более 4 нед. в году
Легкий <ul style="list-style-type: none"> • Нормальный сон • Нормальные повседневная активность, занятия спортом, отдых • Нормальная профессиональная деятельность или учеба в школе • Отсутствие мучительных симптомов 	Среднетяжелый/тяжелый Наличие по крайней мере одного из следующих признаков <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение сна • Нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормально-го отдыха • Нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе • Мучительные симптомы

заболевания большое значение имеет изучение жалоб и анамнеза. Необходимо уточнить, какая форма имеется у каждого конкретного пациента: интермиттирующая или персистирующая. Основные жалобы больных: выделения из носа, заложенность носа и приступы чиханья.

Положительным в отношении постановки диагноза является наличие двух или более симптомов продолжительностью не менее одного часа в сутки на протяжении длительного времени.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов АР можно выделить два варианта клинического течения заболевания: т. н. экссудативный и обструктивный (табл. 2).

Аллергическое воспаление при этом не ограничивается только слизистой оболочкой полости носа. Достаточно часто у пациентов, страдающих АР, диагностируются очаги хронической инфекции и другие заболевания верхних дыхательных путей (синусит, полипоз полости носа в сочетании с полипозным синуситом, как правило гайморозомидитом; средний отит).

■ ДИАГНОСТИКА АР

Диагностика АР состоит из комплекса клинических и лабораторных методов исследования. Большое значение имеет тщательный сбор анамнеза, анализ жалоб, местные и общие методы обследования.

При осмотре полости носа при риноскопии, а по возможности при помощи эндоскопа определяются характерные изменения: преимущественный отек слизистой оболочки носовых раковин различной степени выраженности, цвет слизистой оболочки бледный, иногда с синюшным оттенком, водянистое или пенное отделяемое.

В клинической практике широко используются кожные пробы для определения вида аллергена. Благодаря стандартизации аллергенов и разработке диагностических тест-систем адекватного качества удалось значительно улучшить диагностику в отношении большинства ингаляционных аллергенов. При правильном выполнении кожных проб можно с большой долей вероятности определить наличие гиперчувствительности к определенным агентам. Пробы должны проводиться в учреждении аллергологического профиля.

Из лабораторных методов самыми достоверными являются определение уровня аллергенспецифических IgE в сыворотке крови алергосорбентными (RAST) и радиоиммуносорбентными тестами (PRIST).

RAST – тест, позволяющий выявить повышение концентрации иммуноглобулинов класса E в сыворотке крови. Он показателен как в период обострения, так и в период ремиссии.

PRIST – тест для определения радиоактивных комплексов с помощью счетчика гамма-излучателя.

Определение уровня специфических IgE в сыворотке крови по диагностической значимости сопоставимо с кожными пробами.

Также в практике применяется метод исследования мазков – отпечатков со слизистой оболочки полости носа. В цитогамме определяются скопления эозинофилов, бокаловидные и тучные клетки.

Обследование пациентов с подозрением на АР целесообразно проводить с участием аллерголога.

■ При правильном выполнении кожных проб можно с большой долей вероятности определить наличие гиперчувствительности к определенным агентам. Пробы должны проводиться в учреждении аллергологического профиля

■ ЛЕЧЕНИЕ АР

Основным методом профилактики АР является устранение контакта с аллергеном после идентификации последнего. При этом необходимо учитывать, что эффект различных мер, направленных на удаление аллергена из окружающей среды, в полной мере проявляется только через несколько месяцев. Зачастую полное исключение контакта с аллергеном невозможно, т. к. у большинства пациентов определяется поливалентная сенсibilизация. Однако даже частичное выполнение мер по предупреждению контакта с аллергенами существенно облегчает течение заболевания и позволяет уменьшить дозировку потребляемых лекарств или снизить интенсивность фармакоотерапии.

В настоящее время приоритетное значение в лечении АР имеет медикаментозная терапия.

Терапия АР, в свою очередь, включает аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) и фармакоотерапию.

АСИТ – это лечение возрастающими концентрациями аллергена, вводимого чаще всего подкожно (реже интраназально или сублингвально). Имеются противоречивые данные об эффективности и безопасности подкожной иммуно-

Таблица 2. Варианты клинического течения АР

Вариант клинического течения АР	Экссудативный	Обструктивный
Симптомы заболевания		
Чиханье	Часто, особенно приступами	Незначительно или отсутствует
Выделения из носа	Водянистые	Густые
Зуд	Имеется	Отсутствует
Заложенность носа	Непостоянно	Часто (постоянно) и сильно выражена
Дневной ритм	Днем ухудшение состояния, ночью улучшение	Равномерный, возможно ухудшение ночью
Конъюнктивит	Часто	Нет

Таблица 3. Клинические эффекты препаратов, применяемых для лечения АР

Характеристика	Препараты				
	пероральные	интраназальные			
	антигистаминные	антигистаминные	кортикостероиды	деконгестанты	кромоны
Ринорея	++	++	+++	-	+
Чиханье	+++	++	+++	-	+
Зуд	+++	++	++	-	+
Заложенность носа	+	+	+++	++++	+
Начало действия	30 мин	15 мин	6–12 ч	5–15 мин	Медленное развитие эффекта
Длительность действия (в часах)	12–24	6–12	12–24	3–6	2–6

терапии. Считается, что иммунотерапия наиболее эффективна у детей и подростков с моновалентной сенсибилизацией и нетяжелым течением заболевания при достоверно идентифицированном причинно-значимом аллергене [1, 5]. Подкожная иммунотерапия должна проводиться только специалистом-аллергологом в условиях специализированного аллергологического кабинета.

Тактика медикаментозного лечения зависит от степени тяжести заболевания и включает следующие группы лекарственных средств (табл. 3):

- Кортикостероиды: мометазон (Назонекс), беклометазон, флутиказон, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон.
- Антигистаминные препараты (P. Creticos, 1993) [8, 9]: I поколение – хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, прометазина гидрохлорид, дифенгидромин; II поколение – акривастин, цетиризин, лоратадин, эбастин, астемизол, терфенадин; III поколение – дезлоратадин, фексофенадин.
- Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны и кетотифен.
- Сосудосуживающие препараты (деконгестанты) – нафазолин, оксиметазолин, тетрагидрозолин, ксилометазолин.
- Антихолинэргические средства – ипратропиум.
- Муколитики – ацетил- и карбоцистеин целесообразно назначать при затяжных интермиттирующих формах.

■ RAST – тест, позволяющий выявить повышение концентрации иммуноглобулинов класса E в сыворотке крови. Он показателен как в период обострения, так и в период ремиссии.
PRIST – тест для определения радиоактивных комплексов с помощью счетчика гамма-излучателя

Учитывая хронический характер аллергического воспаления, терапевтические усилия должны быть сконцентрированы на правильном подборе базисной терапии. Препаратами базисной терапии могут быть стероиды и кромоны (рис. 1).

Деконгестанты (сосудосуживающие препараты) и блокаторы H1-гистаминовых рецепторов при АР применяются как симптоматические средства. Исключение составляют легкие формы сезонного (интермиттирующего) АР, когда возможно применение только антигистаминных препаратов и деконгестантов.

Достаточно часто используются альтернативные методы лечения, такие как гомеопатия, акупунктура, фитотерапия. Но в настоящее время научные данные, подтверждающие эффективность этих методов, отсутствуют.

При наличии конъюнктивита в приведенную выше схему необходимо включить блокатор H1-рецепторов в виде глазных капель или кромоны в виде глазных капель.

Топические глюкокортикостероиды – мометазон (Назонекс), беклометазон, флутиказон являются наиболее эффективными средствами при лечении всех форм АР. Их высокая эффективность обусловлена выраженным противовоспалительным действием и эффективным влиянием на все этапы патогенеза АР. Они уменьшают количество тучных клеток и секрецию медиаторов аллергического воспаления, сокращают количество эозинофилов, Т-лимфоцитов, ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов, подавляют экспрессию молекул адгезии. Все эти эффекты приводят к редукции тканевого отека и нормализации носового дыхания, уменьшению секреции слизистыми железами, снижению чувствительности ирритантных рецепторов слизистой оболочки носа к раздражающим воздействиям. Это, в свою очередь, вызывает прекращение ринореи и чиханья, подавление специфической и неспецифической назальной гиперреактивности. Современные формы топических кортикостероидов хорошо переносятся больными, они могут применяться без риска угнетения мукоцилиарного транспорта и развития атрофии слизистой носа, а также имеют очень низкую биодоступность, что обуславливает их системную безопасность. Редкие побочные эффекты в виде сухости в носу, образования корочек или непродолжительных носовых кровотечений обратимы и обычно связаны с превышением дозировки препарата.

Современные топические кортикостероиды не только эффективны, но и безопасны при использовании в средних терапевтических дозах. Они оказывают благоприятное воз-

действие на прогноз не только АР, но и сопутствующих аллергических заболеваний, в первую очередь на бронхиальную астму.

Первым представителем группы топических интраназальных глюкокортикостероидов являлся беклометазона дипропионат, применяющийся для лечения АР (и бронхиальной астмы) с 1974 г. После интраназальной инсуффляции беклометазона лишь около 4% препарата остается в полости носа, обуславливая желаемый терапевтический эффект, до 96% препарата транспортируется ресничками слизистой оболочки носа в глотку, проглатывается, попадает в желудок и всасывается в кровь, и это может привести к развитию системных побочных эффектов. Биодоступность первой генерации интраназальных КС относительно высока, например у беклометазона дипропионата она составляет примерно 10%. Препараты последнего поколения этой группы, например флутиказона пропионат, имеют биодоступность 1,8% и ниже, у мометазона фууроата (Назонекс) биодоступность составляет ниже 0,1%.

Поэтому Назонекс (мометазона фууроат) в настоящее время следует считать наиболее безопасным глюкокортико-

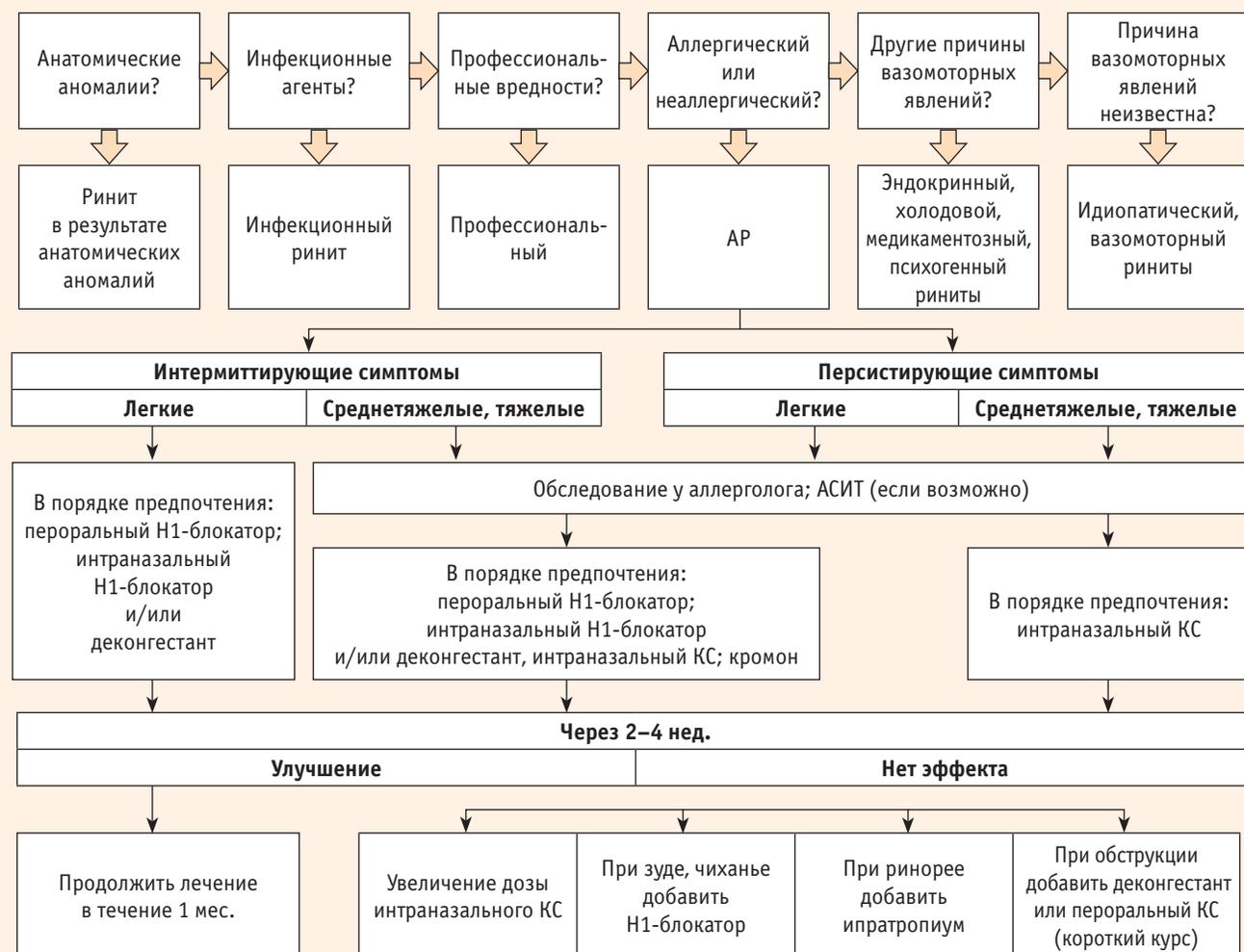
стероидом для местного применения при лечении АР. Низкая биодоступность мометазона (Назонекса) объясняется минимальной (1–8%) абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и почти полной (около 100%) биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом пассаже через печень.

■ Основным методом профилактики АР является устранение контакта с аллергеном после идентификации последнего. При этом необходимо учитывать, что эффект различных мер, направленных на удаление аллергена из окружающей среды, в полной мере проявляется только через несколько месяцев

Данные особенности фармакокинетики позволяют использовать высокие дозы препарата без риска развития системных эффектов.

Проведенные исследования показали, что уровень кортизола в сыворотке крови на фоне лечения мометазоном суще-

Рисунок 1. Ступенчатая схема лечения АР (лечебно-диагностический алгоритм)



ственно не меняется [11]. Этот препарат не угнетает мукоцилиарную активность эпителия полости носа и не вызывает атрофических изменений в слизистой оболочке.

Назонекс выпускается в форме дозированного водного аэрозоля. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием и оказывает влияние как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа. Назонекс подавляет синтез и высвобождение гистамина, лейкотриенов, интерлейкинов (IL1, IL4, IL5, IL6, IL8), интерферона и фактора некроза опухоли клетками-мишенями первого и второго порядка, действие на позднюю фазу аллергической реакции подтверждается уменьшением содержания IL6, IL8, ICAM-1 и эозинофилов в отделяемом полости носа.

Длительное применение Назонекса (от 3 мес. до 1 года) не уменьшало выраженности его противовоспалительного действия. При изучении биоптатов слизистой оболочки носа до и после лечения Назонексом в дозе 200 мкг в день в течение 12 мес. не было выявлено атрофических изменений [12, 14]. На фоне лечения Назонексом уменьшалась воспалительная инфильтрация: через 12 мес. процент больных, у которых полностью отсутствовали признаки воспалительной инфильтрации, увеличился. Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении нормальной структуры слизистой носа при длительной терапии. Таким образом, Назонекс не только не вызывает атрофии слизистой оболочки носа, но и, наоборот, способствует восстановлению ее нормальной гистологической структуры.

В плацебо-контролируемых сравнительных исследованиях было показано, что применение Назонекса приводит к быстрому купированию всех симптомов АР, причем облегчение симптомов в отличие от других топических кортикостероидов обычно отмечалось уже в течение первых 7–12 ч [10, 13]. Препарат разрешен к применению с 2 лет.

■ Деконгестанты (сосудосуживающие препараты) и блокаторы H1-гистаминовых рецепторов при АР применяются как симптоматические средства. Исключение составляют легкие формы сезонного (интермиттирующего) АР, когда возможно применение только антигистаминных препаратов и деконгестантов

Антигистаминные препараты первого поколения (конкурентные антагонисты H1-рецепторов) имеют ряд недостатков. Основными нежелательными свойствами этой группы препаратов являются кратковременность действия, выраженный седативный эффект, формирование тахифилаксии, что требует частой смены одного H1-блокатора на другой (каждые 7–10 дней). Также нежелательно наличие атропиноподобных эффектов (сухость слизистых оболочек, задержка мочеиспускания, обострение глаукомы).

Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными блокаторами H1-рецепторов. Данные лекарственные средства являются неседативными или слабоседативными, не обладают антихолинергическим эффектом, не вызывают тахифилаксии, обладают длительным действием (1 табл/сут). Современные H1-блокаторы эффективны в отношении купирования многих симптомов, таких как ринорея, чиханье, зуд в носу и носоглотке, глазные симптомы. Антигистаминные средства второго поколения являются предпочтительными с учетом улучшенного соотношения «эффективность – безопасность» и фармакокинетики.

Отдельно среди антигистаминных препаратов второго поколения выделяют группу кардиотоксичных антигистаминных препаратов – это астемизолы (Гисталонг, Астемизол) и терфенадины (Трексил). Применение этих препаратов нежелательно в связи с доказанным влиянием на электрическую проводимость миокарда [8, 9].

Антигистаминные препараты третьего поколения – препараты последнего поколения высокоселективных H1-гистаминовых рецепторов. Дезлоратадин является активным метаболитом лоратадина и имеет сравнимый, а по данным некоторых исследований, даже лучший профиль безопасности, чем у лоратадина. Фексофенадин – быстродействующий и мощный антигистаминный препарат, быстро всасывается, концентрация в плазме достигает пика через 1–5 ч после приема внутрь, действие после однократного приема длится в течение суток. В терапевтических дозах (до 360 мг) фексофенадин не оказывает нежелательного влияния на психомоторную и когнитивную функции.

Местные (топические) антигистаминные препараты – азеластин, диметинден/фенилэфрин выпускают в виде назального спрея и глазных капель. Эти препараты рекомендуют при легких формах заболевания (назальные формы действуют на ринорею и чиханье) и для купирования симптомов аллергического конъюнктивита. Их преимущества: быстрое наступление эффекта (10–15 мин) и хорошая переносимость. Азеластин и левокабастин применяют два раза в день после туалета носовой полости.

Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны используются чаще для профилактики интермиттирующего АР или с целью устранения интермиттирующих симптомов АР, т. к. эти препараты не обладают достаточным купирующим действием в отношении назальной обструкции. Мембраностабилизирующий эффект этих препаратов развивается медленно (в течение 1–2 нед.), другой существенный недостаток – необходимость 4-разового применения, что создает существенные неудобства для больных. Необходимо отметить, что кромоны практически полностью лишены побочных действий. Это позволяет применять их у детей и беременных женщин.

Деконгестанты, или сосудосуживающие препараты, являются α -адреномиметиками и используются в виде капель или спреев. Они эффективно и быстро восстанавливают носовое дыхание на короткое время. При кратких курсах применения (до 10 дней) они не вызывают необратимых изменений слизистой оболочки полости носа. Но при более длительном использовании развивается синдром рикошета: это стойкий отек слизистой оболочки носовых раковин, обильная ринорея, изменение морфологической структуры слизистой оболочки полости носа.

Интраназальные антихолинергические средства практически не обладают системной антихолинергической активностью, местно блокируют мускариновые рецепторы, уменьшая ринорею. Применяются для лечения среднетяжелых и тяжелых форм персистирующего АР в составе комплексной терапии.

Системные кортикостероиды применяются при тяжелых рецидивирующих формах АР в период обострения коротким курсом при неэффективности других методов лечения. Схема лечения подбирается индивидуально.

Таким образом, опубликованные данные убедительно демонстрируют высокую эффективность топических кортикостероидов в качестве средств базовой терапии АР наряду с антигистаминными препаратами. Среди топических кортикостероидов выделяется мометазона фуруат (Назонекс), который обладает самым широким спектром зарегистрированных показаний, высокой эффективностью, ничтожной биодоступностью, а также 15-летним опытом широкого практического применения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Арэфьева Н.А. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии. Уфа: БГМУ, 1997. 120 с.
2. Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гаджимирзаева Р.Г. Аллергические риниты у детей и взрослых. Махачкала, 2002. 311 с.
3. Косарев В.В., Жестков А.В., Зайцева С.А., Еремина Н.В. Эпидемиология, клинико-иммунологические аспекты аллергических заболеваний респираторного тракта. Самара, 2002. 142 с.
4. Andre C., Kongier N., Schmidt D. et al. Langerhans cells: a key cell of sublingual specific immunotherapy // Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 52. №37. P. 152–154.
5. Corren I. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 99. №2. P. 780–786.
6. Anolik R. // J. Asthma Allergy (ARIA). 2010. №3. P. 87–99.
7. Bousquet J., Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma initiative // WHO initiative (ARIA). 2001. P. 24.
8. Hindmarch I. Эффекты антигистаминных средств на ЦНС – существуют ли препараты третьего поколения. Тезисы 2-го интернационального симпозиума по лечению аллергии. Канны, 2000. С. 10–11.
9. Handley D., Magnetti A., Higgins A. Терапевтические преимущества антигистаминных препаратов третьего поколения // Exp. Opin. Invest. Drugs. 1998. №7(7). С. 1045–1054.
10. Berkowitz R.B., Roberson S. Onset of action of mometasone furoate nasal spray (MFNS) in seasonal allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. №101: 244 (Abstract 1010).
11. Brannan M.D., Seiberling V., Cutler D.L. et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate // Ann. Allergy Asthma. Immunol. 1997. №97. P. 198.
12. O' Brien F., Minshall E., Nolop K. et al. Histological and immunocytochemical assessment by nasal biopsy of mometasone furoate nasal spray in perennial rhinitis // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 1998. №118. P. 648–654.
13. Hebert J.R., Nolop K., Lutsky B. Once daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: An active and placebo-controlled study // Allergy. 1996. №51. P. 569–576.
14. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 1998. №118. P. 648–654.