

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, А.Ю. ИВОЙЛОВ, к.м.н., В.Р. ПАКИНА, к.м.н., И.И. АРХАНГЕЛЬСКАЯ, Г.Н. ИЗОТОВА, к.б.н., ГБУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

Аллергический ринит является медико-социальной проблемой в связи с неуклонно возрастающим уровнем заболеваемости. В статье рассматриваются современные подходы к лечению аллергического ринита. Применение интраназального кортикостероида Назонекс в детской практике приводит к стойкому клиническому улучшению.

Ключевые слова: Назонекс, аллергический ринит, детский возраст

Настоящим бичом нашего времени являются аллергические заболевания, распространение которых напрямую связано с загрязнением окружающей среды, ростом вредных производств, увеличением количества автомобилей, изменением образа жизни людей (характер питания, широкое использование синтетических материалов, химических и биологических веществ и др.).

Сегодня аллергические заболевания диагностируются более чем у 20% населения. Около 10% лиц имеют хронические болезни аллергического генеза.

Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний является аллергический ринит (АР). По данным разных исследований, в структуре аллергопатологии риниты составляют 60–70%. Распространенность заболевания по регионам РФ колеблется в пределах от 12,7 до 24%, причем удельный вес ринита в структуре аллергических заболеваний зависит от климатогеографических условий, определяющих время, продолжительность, интенсивность цветения аллергенных растений и содержание пыльцы в атмосферном воздухе. В последние годы отмечается выраженная тенденция к ежегодному росту заболеваемости, причем пик ее приходится на молодой возраст [1–4].

АР оказывает негативное влияние на качество жизни пациента, вызывает психологические проблемы и приводит к снижению работоспособности и успеваемости. У 20–40% больных АР в последующем развивается бронхиальная астма, у 60–70% детей с астмой выявляются симптомы АР. У детей, страдающих АР, в 70% случаев поражаются околоносовые пазухи (ОНП), у 30–40% диагностируют аденоиды, у 30% – рецидивирующие и экссудативные средние отиты, у 10% – заболевания гортани (в т. ч. рецидивирующие стенозы гортани – круп) [5, 6].

Пусковым моментом АР является контакт аллергена со слизистой оболочкой полости носа, приводящий к стойкой гиперпродукции IgE. Выделение IgE происходит в результате сложного взаимодействия между В- и Т-клетками. Взаимодействие иммуноглобулина Е с рецепторами на мембранах тучных клеток и базофилов приводит к дегрануляции последних, что, в свою очередь, обеспечивает клиническую раннюю фазовую реакцию и запускает последующий процесс аллер-

гического воспаления за счет выделения в ткани медиаторов воспаления, таких как гистамин, триптаза, простагландин D₂, лейкотриены (В₄ и С₄) и кинины, которые воздействуют на нейрорецепторы и сосуды.

В механизме всех аллергических реакций принимает участие гистамин – основной медиатор, ответственный за развитие гиперчувствительности немедленного типа, характерного для большинства аллергических заболеваний. Тучные клетки высвобождают гистамин во время ранней фазы аллергической реакции, а базофилы – во время поздней фазы, примерно через 6–8 ч. Реализация различных эффектов гистамина происходит через определенные типы рецепторов (H1, H2, H3, H4). Эти клеточно-поверхностные рецепторы сопряжены с G-белками (GPCR). Из всех 4 типов рецепторов гистамина особый интерес представляют H1-рецепторы как несущие ответственность за развитие ранней и поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа. Наряду с гистамином, важную роль при АР играют метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины, тромбоксан А₂, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов. Именно участие этих клеток обеспечивает не только раннюю, но и позднюю фазу аллергической реакции, которая возникает через несколько часов после разрешения ранней фазы без дополнительной экспозиции аллергена. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов [7–9].

В формировании гиперчувствительности слизистой оболочки респираторной системы принимает участие вегетативный отдел нервной системы, доказана гиперфункция парасимпатической системы и гипофункция симпатической нервной системы при АР. Установлено, что в развитии АР играют роль и IgE-независимые механизмы [10]. Некоторые аллергены, обладающие протеолитической активностью, могут непосредственно активировать эпителиальные клетки и в конечном итоге вызывать иммунный ответ и секрецию цитокинов и хемокинов. Это приводит к развитию воспаления дыхательных путей независимо от IgE.

При любой форме АР, даже при уменьшении концентрации причинных аллергенов и, соответственно, уменьшении степени их воздействия, а также при отсутствии (невыраженности) симптомов заболевания сохраняются воспалительные изменения в слизистой оболочке полости носа [11].

По последней классификации ВОЗ (ARIA, 2001), выделяют следующие формы АР: сезонный, характеризующийся симптомами, длящимися менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году; круглогодичный АР, характеризующийся более частым появлением симптомов: более 4 дней в неделю или более 4 недель в году, а также профессиональный.

По форме заболевания выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую. Легкий АР характеризуется нормальным сном, отсутствием мучительных симптомов. Течение ринита не отражается на повседневной активности, профессиональной деятельности и учебе пациента. При среднетяжелом и тяжелом АР имеет место один из следующих признаков: нарушение сна и повседневной активности, невозможность заниматься спортом, нарушение профессиональной деятельности, мучительные симптомы заболевания [12, 13].

АР характеризуется наличием 4 классических симптомов: зуд, щекотание в носу, приступообразное чиханье, водянисто-слизистые выделения из носа (ринорея) и заложенность носа. Присоединяются и дополнительные симптомы, такие как головная боль, снижение обоняния, явления конъюнктивита. Кроме того, возможны нарушения сна вплоть до бессонницы, нарушение трудоспособности и учебы. Показателем внешнего вида больного: постоянно приоткрыт рот, определяются темные круги под глазами за счет стаза в периорбитальных венах в результате постоянного нарушения носового дыхания, зачастую имеется поперечная складка на спинке носа вследствие частого потирания раздраженного кончика носа.

Диагностика АР в ряде случаев бывает весьма трудной. Большое значение имеет тщательный сбор семейного и личного аллергологического анамнеза, анализ клинических данных и предшествующего лечения и затем осмотр оториноларингологом, проведение риноскопии, эндоскопического исследования, определение процентного содержания эозинофилов в назальном секрете.

Важным моментом в обследовании больных является проведение компьютерной томографии, поскольку нередко при АР в процесс вовлекаются околоносовые пазухи (ОНП). КТ позволяет детально оценить анатомические особенности строения полости носа и ОНП.

АР требует проведения кожных проб со стандартизованными аллергенами. Аллергены обозначают по таксономическим названиям их источников. Выделяют «большие» и «малые» аллергены. Если аллерген-специфические IgE-антитела определяются более чем у 50% обследованных, то аллерген можно считать большим. Общий уровень IgE малоинформативен в диагностике АР. В связи с этим целесообразно определение аллерген-специфических IgE в коже (кожные пробы) или крови [5, 7, 11].

Исследование аллерген-специфических IgE сыворотки крови в ряде случаев является ценным диагностическим приемом, когда результат кожной пробы труден для интерпретации или недостоверен. Прежде чем подбирать соответствующее лечение, необходимо сопоставить результаты кожных проб и уровень специфических IgE с клиническими симптомами, т. к. сенсибилизация к аллергену не обязательно означает, что пациент страдает АР.

Первым и одним из главных моментов в лечении АР является идентификация и предупреждение контакта с причинными аллергенами. С этой целью предпринимаются мероприятия, направленные на снижение концентрации аэроаллергенов в жилых помещениях: регулярная уборка помещений, удаление домашних животных, птиц, аквариумов, цветов, очагов плесени. Постельные принадлежности должны быть сделаны из материалов, непроницаемых для вредных частиц. Из питания исключают пищевые продукты, которые могут стать причиной обострения АР. Не используются лекарственные средства, обладающие высокой сенсибилизирующей активностью (пенициллин, сульфаниламиды, ацетилсалициловую кислоту и другие противовоспалительные препараты). Ограничивают контакт с химическими веществами.

Однако при сенсибилизации больного респираторными аллергенами, особенно бытовыми (плесневые грибы, пылевые клещи), добиться полного разобщения не представляется возможным даже при соблюдении всех правил элиминационной терапии. В таком случае пациентам с АР проводится фармакотерапия.

■ АР оказывает негативное влияние на качество жизни пациента, вызывает психологические проблемы и приводит к снижению работоспособности и успеваемости. У 20–40% больных АР в последующем развивается бронхиальная астма

Терапия АР включает специфическую иммунотерапию и фармакотерапию.

Специфическая иммунотерапия – это метод лечения, заключающийся во введении специфического аллергена в минимальных, но постоянно возрастающих концентрациях. Использование его возможно только аллергологами-иммунологами в специализированных учреждениях (аллергологические кабинеты и стационары). Специфическая иммунотерапия действует на все патогенетические звенья аллергического процесса. Показанием к данному методу лечения является невозможность полной элиминации этиологически значимого аллергена, четкая доказанность роли аллергена в этиологии заболевания (по клиническим данным и результатам специфической диагностики), сенсибилизация к ограниченному (не более 3) числу неродственных аллергенов, фаза ремиссии, возраст от 5 до 50 лет. Противопоказанием к проведению аллерген-специфической иммунотерапии являются: возраст до 5 лет, тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты; сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; тяжелая форма бронхиальной астмы.

Особенно эффективна специфическая иммунотерапия в детской практике, поскольку она позволяет предотвратить развитие процесса и снизить дозы фармакологических препаратов [18].

Проявление классических аллергических симптомов связано с физиологическими эффектами гистамина, опосредованными через H1-рецепторы. Именно H1-рецепторы, преобладающие в коже и на гладкомышечных клетках, ответственны за развитие ранней и поздней фазы АР. Первый антигистаминный препарат, обладающий одновременно и аденоблолирующими свойствами, был синтезирован в 1937 г. В 1942 г. были получены эффективные H1-антагонисты, многие из которых активно используются и сейчас. В настоящее время антагонисты гистаминовых рецепторов представляют собой гетерогенную группу препаратов, различающихся по структуре, фармакокинетике и фармакодинамике [10, 14].

■ Антигистаминные препараты 2-го поколения более липофобны, поэтому в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают слабый седативный эффект. В терапевтических дозах антигистаминные средства 2-го поколения не влияют на память, внимание, координацию движений

Антигистаминные препараты 1-го поколения (хлорфенирамин, дифенгидрамин, прометазин и трипролидин) быстро абсорбируются как при пероральном, так и при внутривенном применении, достигая пиковой концентрации через 2–3 ч. Фармакологические эффекты проявляются в течение 30 мин после приема. Экскреция осуществляется с мочой в течение 24 ч после приема. Липофильная природа H1-антагонистов 1-го поколения способствует прохождению плацентарного и гематоэнцефалического барьеров. С проникновением в ЦНС связано большинство побочных эффектов: седативное действие, нарушение координации движений, снижение концентрации внимания. Наряду с этим, препараты 1-го поколения оказывают местно-анестезирующее, анальгезирующее действие, кардиотоксический эффект, удлиняя рефрактерный период деятельности миокарда [5].

Новые антигистаминные препараты 2-го поколения более липофобны, поэтому в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают слабый седативный эффект. В терапевтических дозах антигистаминные средства 2-го поколения не влияют на память, внимание, координацию движений. Существенным недостатком отдельных препаратов этой группы (терфенадин и астемизол) является блокирование ионных каналов, что приводит к нарушению сердечного ритма. H1-антагонисты 2-го поколения оказывают выраженное угнетающее действие на развитие воспалительной реакции, подавляя отек и гиперемиию.

В 1987 г. на основе метаболита H1-антагониста 1-го поколения гидроксизина был синтезирован цетиризин [9, 15], который характеризуется быстрым наступлением клинического эффекта, что связано с подавлением функции эозинофилов, отсроченным выбросом гистамина и простагландина D2. Цетиризин стал первым среди антигистамин-

ных препаратов – естественных метаболитов, который был допущен к применению у детей с 6 мес. для лечения круглогодичного АР [15–17].

Антигистаминные препараты последнего поколения (условно названного третьим) обладают некоторыми дополнительными противоаллергическими эффектами, которые существенно расширяют не только возможность лечения аллергии, но и позволяют предупредить хронизацию заболевания, выполняя одновременно профилактическую роль. Их применение более оправданно при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления [13, 19]. Представителями 3-го поколения являются левоцетиризин, дезлоратадин.

С 2005 г. на фармацевтическом рынке России присутствует левовращающий оптический изомер цетиризина, селективный обратный агонист H1-рецепторов – левоцетиризин в таблетированной форме, а с 2008 г. – в виде капель. Левоцетиризин быстро всасывается в кишечнике, достигая максимальной концентрации в плазме через 0,5–1 ч после приема. Левоцетиризин не взаимодействует с цитохромом печени P450, поэтому у него нет конкурентного лекарственного взаимодействия, что дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами и применять у пациентов с заболеваниями печени. Препарат не обладает кардиотоксическим действием [18].

Курс лечения у взрослых и детей, больных АР, составляет от 2–8 нед. до 6 мес. Препарат превосходит другие антигистаминные препараты по длительности и выраженности ингибирования аллергических реакций. Помимо основного антигистаминного действия, левоцетиризин оказывает благоприятное влияние на общее состояние, настроение и самочувствие пациентов. Положительная клиническая динамика сохраняется длительное время после отмены препарата [16]. Доказано, что стоимость длительного лечения левоцетиризином больных АР обходится в 2–3 раза дешевле по сравнению с использованием комбинации традиционных препаратов.

Левоцетиризин и дезлоратадин, по заключениям известных и опытных аллергологов и иммунологов, «...идут в ногу со временем, отвечая всем требованиям, предъявляемым к антигистаминным препаратам последнего поколения» [20]. Препараты начинают действовать уже через 30 мин после приема внутрь, причем независимо от времени суток, состава и времени приема пищи, эффективны как на ранней стадии аллергической реакции, так и на поздней. Они не вызывают сонливости и показаны для продолжительного лечения. Для устранения всех симптомов аллергии достаточно одной таблетки 5 мг/сут. Препараты являются наиболее эффективными и безопасными в терапии сезонного и круглогодичного ринита, облегчая носовое дыхание и снимая воспалительные проявления. Показано их назначение и детям с двухлетнего возраста, причем препараты быстро всасываются при приеме внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на полностью всасывания, но снижает его скорость.

Деконгестанты (сосудосуживающие препараты) действуют на регуляцию тонуса симпатической системы кровеносных

сосудов слизистой оболочки полости носа, вызывая вазоконстрикцию. Из-за риска возникновения медикаментозного ринита продолжительность применения местных деконгестантов должна быть ограничена 7–10 днями. Препарат используется для уменьшения заложенности носа и облегчения доставки других препаратов. Наиболее мягкий и безопасный сосудосуживающий препарат – фенилэфрин, который не вызывает уменьшения кровотока в слизистой оболочке полости носа. У фенилэфрина полностью отсутствует влияние на β-адренорецепторы, что значительно снижает риск развития нарушений ритма сердечных сокращений.

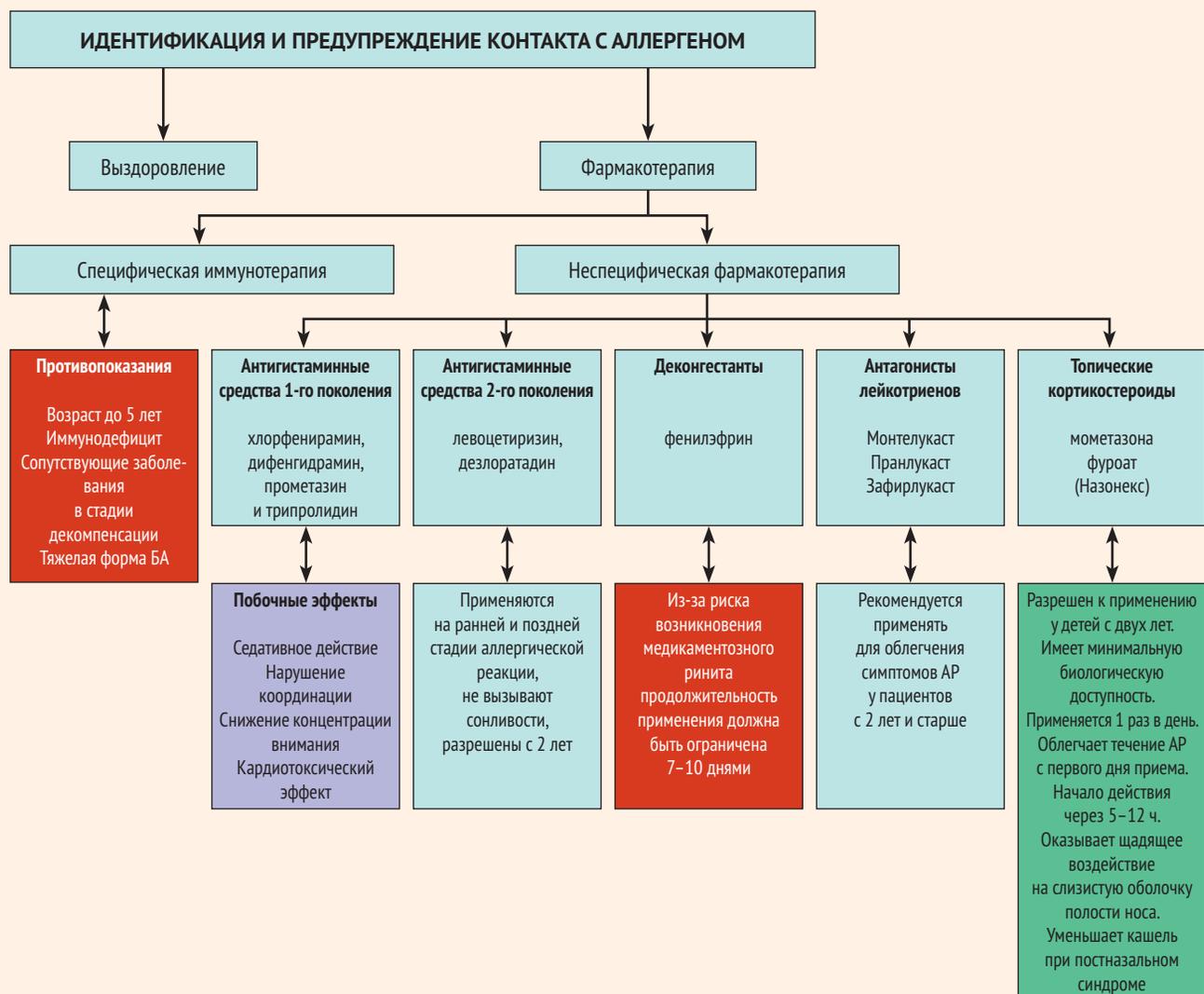
Антагонисты лейкотриенов – ингибиторы обмена арахидоновой кислоты (зафирлукаст, монтелукаст). Монтелукаст рекомендуется применять для облегчения симптомов АР у пациентов в возрасте старше 2 лет.

В лечении АР широко используются топические кортикостероиды. В педиатрической практике следует отдавать предпочтение препаратам с минимальными побочными действиями. К таким препаратам относится мометазона фуроат

(Назонекс), который является синтетическим глюкокортикоидом для местного применения.

Фармакологическое действие Назонекса – противовоспалительное и противоаллергическое. Препарат тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, что обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и, соответственно, угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты – циклических эндоперекисей, простагландина (ПГ). Также он предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, приводит к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. Назонекс уменьшает воспаление за счет снижения образования субстанции хемотаксиса (влияние на «поздние» реакции аллергии), тормозит развитие «немедленной» аллергической реакции (обусловлено торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления).

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ



Мометазона фуруату свойственна малая биодоступность ($\leq 1\%$), и при назначении в виде интраназальной ингаляции он практически не определяется в плазме крови (даже при использовании чувствительного метода определения с порогом чувствительности, равным 50 пг/мл).

Назонекс – единственный интраназальный кортикостероидный спрей, содержащий глицерол и оказывающий положительное воздействие на слизистую оболочку полости носа и носоглотки.

Перед первым применением назального спрея Назонекс необходимо провести его калибровку путем нажатия дозирующего устройства 6–7 раз. После калибровки устанавливается стереотипная подача лекарственного вещества, при которой с каждым нажатием кнопки происходит выброс приблизительно 100 мг суспензии мометазона фуруата, содержащей моногидрат мометазона фуруата в количестве, эквивалентном 50 мкг химически чистого мометазона фуруата. Если назальный спрей не использовался в течение 14 дней или дольше, перед новым применением необходима повторная калибровка. Перед каждым использованием необходимо энергично встряхивать флакон спрея.

Подросткам с 12 лет обычно рекомендуемая профилактическая и терапевтическая доза препарата составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрию однократно (общая суточная доза 200 мкг). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 ингаляции в каждую ноздрию 1 раз в день (общая суточная доза 100 мкг).

В случае если уменьшения симптомов заболевания не удалось достичь применением препарата в рекомендуемой терапевтической дозе, суточная доза может быть увеличена до 4 ингаляций в каждую ноздрию 1 раз в день (общая суточная доза 400 мкг). После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы.

■ Назонекс – единственный интраназальный кортикостероидный спрей, содержащий глицерол и оказывающий положительное воздействие на слизистую оболочку полости носа и носоглотки

Детям 2–11 лет рекомендуемая терапевтическая доза – 1 ингаляция (50 мкг) в каждую ноздрию один раз в день (общая суточная доза 100 мкг).

Начало действия препарата обычно отмечается клинически в течение первых 12 ч после первого применения.

Таким образом, мометазона фуруат (Назонекс) – интраназальный кортикостероид, разрешенный к применению у детей с 2 лет. Клинический эффект Назонекса начинает развиваться уже в первые 5 ч, пациент может его заметить через 12 ч или к концу первых суток. Препарат обладает минимальной биологической доступностью, применяется 1 раз в день, облегчает течение АР с первого дня приема, оказывает щадящее воздействие на слизистую оболочку полости носа, уменьшает кашель при постназальном синдроме.



ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Н.И. *Consilium medicum*, 2000, 2: 338-334.
- Лопатин А.С. Алгоритмы диагностики и лечения аллергического и вазомоторного ринита. *Рус. мед. журн.*, 2002, 17 (17): 761-766.
- Крюков А.И., Туровский А.Б., Бондарева Г.Н. и др. Принципы лечения аллергического ринита. *Медицинский совет*, 2013.
- Lundback В. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28(Suppl 2): 3-10.
- Балаболкин И.И. *Аллергология*, 2000, 3: 34-38.
- Schafer T, Ring Y. Epidemiology of allergic diseases. *Allergy*, 1997, 52: 15.
- Паттерсон Р., Греммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни. М.: ГЭОТАР - Медицина, 2000: 78-88.
- Ханитов Р.М., Пинегин В.Б., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО, 1995: 178-207.
- Гущин И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина. *Российский аллергологический журнал*, 2006, 4: 33-44.
- Гуров А.В. Современные возможности диагностики и лечения аллергического ринита. *РМЖ*, 2008, 16(2): 103-105.
- Адо А.Д. *Общая аллергология*. М., 1978.
- Гарашенко Т.И., Богомилский М.Р. Актуальные вопросы отоларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней лор-органов. М., 2001: 101-110.
- Тузулкова Е.Б., Гущин И.С. Кардиобезопасность антигистаминных препаратов 2-го поколения. *Российский аллергологический журнал*, 2005, 5: 76-80.
- Ильина Н.И., Польнер С.А. Круглогодичный аллергический ринит. *Consilium medicum*, 2001, 3, 8: 384-393.
- Гербер В.Х. Аллергические заболевания уха, горла и носа у детей. М.: Медицина, 1986, 180.
- Кунельская Н.А., Лучшева Ю.В. Аллергический ринит. Современная терапия. *Справочник поликлинического врача*, 2008, 6: 34-38.
- Карпова Е.П. Лечение аллергического ринита у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 111.
- Гаджимерзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гаджимерзаева Р.Г. Аллергические риниты у детей и взрослых. Махачкала, 2002: 255.
- Антигистаминные препараты последнего поколения: Материалы конференции. Москва, 21 марта 2011 г. Пресс-релиз. Smi2.ru.PRESSTO-Public-Communic.
- ARIA. Allergic rhinitis and its impact on asthma. WHO Initiative, 2001, 34.