

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Персистирующий (круглогодичный) аллергический ринит – одна из наиболее актуальных общемировых проблем здравоохранения, характеризующаяся неуклонным ростом числа заболевших во всех странах, в т. ч. и России. Заболевание оказывает серьезное влияние на качество жизни, а экономические затраты на борьбу с аллергическим ринитом и его осложнениями являются существенным финансовым бременем. Топические кортикостероиды являются препаратом выбора в лечении больных персистирующим аллергическим ринитом.

Ключевые слова: флутиказона пропионат, интраназальные глюкокортикостероиды, персистирующий аллергический ринит

Аллергический ринит – хроническое заболевание, обусловленное сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам, характеризующийся персистенцией воспалительного процесса в верхних дыхательных путях в течение длительного времени. Наиболее значимыми факторами у больных аллергическим персистирующим ринитом являются аллергены клещей домашней пыли и эпидермис домашних животных. При ежедневном контакте слизистой оболочки верхних дыхательных путей с ингаляционными аллергенами формируется хроническое аллергическое воспаление, характеризующееся прежде всего локальной эозинофильной тканевой инфильтрацией [1–3]. Первым этапом борьбы с проявлениями аллергического процесса является исключение или, по крайней мере, минимизация контактов с причинным аллергеном. И если в случае аллергии на эпидермис домашних животных и другие продукты их жизнедеятельности исключить контакт возможно, просто устранив животное из дома, то полностью исключить контакт с аллергенами домашней пыли зачастую не представляется возможным в силу объективных причин.

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, поражающих от 10 до 40% населения по всему миру и не имеющих тенденции к снижению распространенности [4, 5]. Важность проблемы аллергического ринита объясняется его существенным влиянием на качество жизни пациентов, а также сопряженностью с другими болезнями ЛОР-органов (синусит, средний отит, евстахеит и др.), связью с развитием бронхиальной астмы, что в свою очередь объясняет высокие затраты, связанные с этим заболеванием. Только непрямые расходы, обусловленные АР, в США достигают 9,7 млрд долл. в год, в Швеции – 2,7 млрд евро в год [6].

Патогенетические особенности развития аллергического воспаления достаточно хорошо изучены. Под воздействием аллергенов в слизистой оболочке полости носа формируется хроническое аллергическое воспаление с вовлечением раз-

личных типов клеток: эозинофилов, Т-лимфоцитов, тучных и эпителиальных. Выраженность и продолжительность воспалительной реакции зависит от концентрации аллергенов в окружающей среде. При постоянном воздействии аллергенов воспаление может персистировать многие годы. При сезонном воздействии аллергенов воспаление имеет интермиттирующий характер, постепенно регрессирует при прекращении воздействия причинного аллергена. Наиболее яркий пример такого воспаления имеет место при аллергии к пыльце деревьев и растений, а также при сенсибилизации к микробам, обитающим преимущественно вне жилища.

■ Персистирующий аллергический ринит развивается в результате воздействия бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов. Воспалительная инфильтрация представлена скоплениями тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов

Концентрация спор микробов повышается ранней весной и поздней осенью. В процессе аллергического воспаления формируется повышенная неспецифическая реактивность слизистой оболочки полости носа. Она представляет собой повышенную реакцию на обычные стимулы, которая проявляется характерными симптомами в виде чихания, отека и/или гиперсекреции слизи. В качестве неспецифических триггеров выступают различные загрязняющие воздух вещества, поллютанты, например табачный дым, резкие запахи (парфюмерия, средства бытовой химии), выхлопные газы автотранспорта и др., а также физические изменения – холодный и сырой воздух.

Аллергическая реакция, как правило, возникает в результате IgE-опосредованного ответа, вызывающего воспаление слизистой оболочки полости носа. АР характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки носа различными клетками. IgE-зависимая активация тучных клеток приводит к высвобождению медиаторов (гистамин, триптаза, серотонин) из гранул или из оболочек клеток (лейкотриены

В4 и С4 и др.). В патогенезе аллергического воспаления принимает участие фактор активации тромбоцитов и др. Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов. Это приводит к отеку слизистой оболочки носа, обструкции и ощущения заложенности носа.

Гиперсекреция сопровождается слизистыми выделениями из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чихание. В слизистой оболочке полости носа под действием цитокинов развивается лимфоцитарно-эозинофильная инфильтрация с локальным скоплением клеток (CD4⁺, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов). Эозинофилы, выделяя ряд белков, оказывают токсическое воздействие на эпителий дыхательных путей, провоцируют разрушение тучных клеток, секретирова лейкотриен С4, усиливают ринорею и отек слизистой оболочки носа.

В процессе аллергического воспаления клетки, участвующие в его развитии, выделяют большое количество медиаторов. Наиболее значимыми из них являются гистамин и лейкотриены. Медиаторы аллергического воспаления вызывают определенные функциональные нарушения и клинические проявления при аллергическом рините (табл. 1) [7].

В настоящее время принята классификация аллергического ринита на персистирующую и интермиттирующую формы. Персистирующий (круглогодичный) аллергический ринит развивается в результате воздействия бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов (клещей домашней пыли, шерсти, слюны, выделений домашних животных – кошек, собак и др.). Воспалительная инфильтрация представлена скоплениями тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов. Интермиттирующий (сезонный) аллергический ринит, или поллиноз, развивается во время цветения растений. В результате воздействия пыльцевых аллергенов в слизистой оболочке носа увеличивается число «активированных» эозинофилов, продуцирующих медиаторы воспаления, наблюдается миграция тучных клеток в эпителий слизистой оболочки.

Аллергические проявления сохраняются на протяжении всего периода цветения растений, что приводит к развитию гиперреактивности слизистой оболочки носа, а в последующем к обострению ринита даже при воздействии неспецифических триггеров (резкие запахи, табачный дым, изменения температуры окружающей среды, физическая нагрузка и др.). Важное значение в данном случае имеет термин «минимальное персистирующее воспаление». У больных персистирующим аллергическим ринитом степень контакта с аллерги-

нами меняется в течение года. Однако даже при отсутствии симптомов у них сохраняются признаки воспаления в слизистой оболочке носа.

Тяжесть аллергического ринита. Количественная оценка симптомов аллергического ринита затруднительна, т. к. зависит в большой степени от субъективного восприятия больного. Доказано, что помимо классических симптомов (чихание, ринорея, заложенность носа), пациентов могут беспокоить нарушение сна и эмоциональные проблемы, снижение активности. Ухудшение качества жизни отмечается как у взрослых, так и у детей. У взрослых пациентов отмечается снижение работоспособности, у детей может снижаться учебная успеваемость.

Для объективной оценки тяжести аллергического ринита в клинической практике используют VAS (visual analogue scales) – визуальную аналоговую шкалу, а также исследуют степень обструкции (риноманометрия, акустическая ринометрия) и обоняние. В научных целях проводят провокационные тесты, определение уровня окиси азота, биопсию [9].

Тяжесть заболевания и выраженность клинических симптомов напрямую связаны с концентрацией причинного аллергена в окружающей среде. Элиминация аллергенов уменьшает проявления аллергического ринита. Однако в большинстве случаев полное устранение аллергенов невозможно и требуется медикаментозное лечение. В фармакотерапии аллергического ринита используют следующие основные группы ЛС:

- антигистаминные препараты,
- кортикостероиды,
- стабилизаторы тучных клеток,
- сосудосуживающие препараты,
- М-холиноблокаторы,
- антилейкотриеновые препараты.

В лечении аллергического ринита используют системные и назальные (топические) формы ЛС.

Преимущества и недостатки интраназальных форм препаратов

Преимущества:

- прямое воздействие на орган-мишень,
- минимизация системного эффекта,
- быстрое начало действия,
- лучшая абсорбция, по сравнению с пероральным приемом (например, у кромонов).

Недостатки:

- развитие местных побочных эффектов у некоторых больных (образование корок, кровоточивость),

Таблица 1. Роль медиаторов аллергического воспаления в развитии симптомов аллергического ринита [8, с доп.]

Симптом аллергического ринита	Зуд в носу, щекотание	Чихание	Заложенность носа	Ринорея, постназальный синдром
Медиатор аллергического воспаления	Гистамин, простагландины	Гистамин, лейкотриены	Гистамин, лейкотриены, брадикинин, фактор активации тромбоцитов	Гистамин, лейкотриены
Функциональное нарушение слизистой оболочки полости носа	Сухость, гиперемия слизистой оболочки	Раздражение нервных окончаний	Отек слизистой оболочки, повышение проницаемости сосудистой стенки	Гиперсекреция слизи

- риск развития медикаментозного ринита (для интраназальных вазоконстрикторов),
- интраназальное введение невозможно при полной обструкции носовых ходов,
- пациенты могут отдавать предпочтение оральным формам препаратов, особенно если у них имеется сопутствующая патология.

Подход к фармакотерапии аллергического ринита должен носить ступенчатый характер с учетом тяжести заболевания. При легком течении аллергического ринита целесообразно назначение современных антигистаминных препаратов. Препаратом выбора в лечении среднетяжелых и тяжелых форм аллергического ринита являются топические кортикостероиды. Согласно рекомендациям ARIA, при легкой форме персистирующего аллергического ринита показано назначение интраназальных кортикостероидных препаратов в низких дозах или пероральных антигистаминных препаратов. При среднетяжелых/тяжелых формах персистирующего АР назначают высокие дозы интраназальных кортикостероидов (эквивалентно 300–400 мкг бекламетазона), в случае тяжелых симптомов в начале терапии добавляют пероральные антигистаминные препараты или пероральные кортикостероиды.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикостероиды воздействуют практически на все звенья патогенеза АР [10]. Их терапевтический эффект при АР связан с противовоспалительным и десенсибилизирующим действием. ГКС тормозят синтез целого ряда цитокинов: интерлейкинов 1, 3, 4, 5, 6, 13, фактора некроза опухоли и др. Кроме того, ГКС уменьшают синтез оксида азота, оказывающего выраженное провоспалительное действие. Под влиянием ГКС снижается активность генов, отвечающих за синтез других провоспалительных молекул:

циклооксигеназы, фосфолипазы А2 и эндотелина-1, тормозится экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и селектина Е. На клеточном уровне ГКС уменьшают количество тучных клеток, базофилов и выделяемых ими медиаторов, а также содержание эозинофилов и их продуктов в слизистой оболочке полости носа. ГКС также влияют на процесс апоптоза, снижая продолжительность жизни эозинофилов; уменьшают количество клеток Лангерганса и угнетают захват и транспортировку антигенов этими клетками; снижают содержание Т-лимфоцитов в эпителии; ингибируют продукцию лейкотриенов и иммуноглобулина Е в слизистой оболочке. ГКС угнетают секрецию слизи и уменьшают повышенную проницаемость сосудов. Кроме того, они снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки к гистамину и механическим раздражителям, т. е. в определенной степени воздействуют на неспецифическую назальную гиперреактивность [10].

Известно, что, помимо купирования симптомов аллергического ринита, применение назального спрея ГКС оказывает положительное влияние на глазные симптомы у больных с сопутствующим аллергическим риноконъюнктивитом [11], а также уменьшает болевые ощущения и чувство давления у больных аллергическим риносинуситом [12]. Кроме того, в проведенных клинических исследованиях показано, что топические кортикостероиды более эффективны в качестве профилактики аллергического ринита по сравнению с антигистаминными препаратами [13].

Таким образом, лечение больных с аллергическим ринитом остается одной из наиболее распространенных проблем как во взрослой, так и в педиатрической практике. Наиболее изученными и эффективными средствами лечения аллергического ринита являются топические кортикостероиды.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита. *Российская ринология*, 1999, 1: 23-25.
2. Лопатин А.С., Гушин И.С., Емельянов А.В. и др. *Consilium medicum*, 2001. Приложение. 33-44.
3. Мокроносова М.А. Влияние назального спрея флутиказона пропионата на симптомы аллергического персистирующего ринита и эозинофилию назального секрета. *Фарматека*, 2004, 12: 11-12.
4. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Pocket Guide-WHO, 2001.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) update 2008 (in collaboration with World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, 63 (suppl. 86): 8-160.
6. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold — high cost to society. *Allergy*, 2009, epub DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02269.x.
7. Жерносек В.Ф. Новые возможности лечения аллергического ринита. *Медицинские новости*, 2011, 5: 26-30.
8. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Аллергические заболевания у детей: Рук. для врачей. Минск, 2003.
9. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2010 Update (in collaboration with World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy*, 2010 (Suppl. 86): 8-160.
10. Егорова О.А. Интраназальный глюкокортикостероид флутиказона пропионат (Назарел) в лечении аллергического ринита. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2010, 1: 40-44.
11. Keith PK et al. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2009, 103 (6): 539.
12. Jacobs RL et al. *Allergy Asthma Proc.*, 2002, 23 (4): 259.
13. Yamamoto H et al. Comparison of nasal steroid with antihistamine in prophylactic treatment against pollinosis using an environmental challenge chamber. *Allergy Asthma Proc.*, 2012, Sep.-Oct., 33 (5): 397-403.