

## Б. М. Пухлик КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

В последние десятилетия отмечается глобальное распространение аллергических заболеваний (АЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по распространенности АЗ занимают 3 место, в разных странах аллергией страдают от 10 до 30 % населения. К 2015 году европейским странам грозит эпидемия АЗ [1, 11, 20].

Одно из ведущих мест в структуре АЗ занимают заболевания дыхательных путей. В структуре АЗ доля аллергических ринитов (АР) составляет не менее 15,5 %, бронхиальной астмы (БА) — 70–80 %, а АР в сочетании с БА — 66–95 % [8]. Тесная связь АР и БА в последние годы убедительно доказана [4, 9, 10]. Этой актуальной проблеме посвящен опубликованный в 2001 году документ ВОЗ "Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)" [1]. Установлено, что АР имеется у 80–90 % больных БА и 38–40 % пациентов с АР страдают астмой. АР является фактором риска формирования БА и предшествует ее развитию в 43–64 % случаев [10]. В Европейской аллергологической школе утвердилось положение о том, что дыхательные пути — это единое целое (объединенные дыхательные пути — united airways по аналогии с объединенной Европой — European Union). Сочетанный, взаимосвязанный характер утяжеляет клиническое течение этой патологии, становится причиной ухудшения качества жизни, и, при несвоевременном и неадекватном лечении, приводит к инвалидности и даже смерти больных [12, 13, 14, 15].

Тем не менее, в связи с особенностями отечественной системы здравоохранения, наличием соответствующих врачебных специальностей и традиций, дальнейшее изложение проблемы мы продолжим в рамках аллергического ринита (АР).

2 Международный симпозиум по лечению аллергии (Канны, 2000) обратил особое внимание на социальное значение проблемы АР. Было отмечено, что АР в отдельных странах поражает до 40 % населения (есть данные, что в странах СНГ его частота удваивается каждые 3 года). Это заболевание, по мнению ученых, ухудшает качество жизни даже больше, нежели БА.

Мы считаем проблему АР центральной для аллергологии. На наш взгляд, помимо вышеприведенного, это связано и с тем, что АР:

— в значительной части случаев бывает первым клиническим проявлением атопии;

— наиболее удобный объект для аллергодиагностики;

— применение основных аллергологических подходов (элиминации и СИТ) при АР является весьма эффективным.

Есть основания считать, что АР — это интермиттирующее или постоянное воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, обусловленное действием аллергенов, которое характеризуется такими назальными симптомами как отек, заложенность, зуд и гиперсекреция (возможно наличие только нескольких из этих симптомов).



Следует подчеркнуть рациональность термина "интермиттирующий" не столько потому, что в южных странах возможно неоднократное цветение и пыление одних и тех же растений, но и потому, что сезонный АР (который является доминирующим проявлением более широкого понятия — "поллиноз"), в отличие от бытовавшего у нас раньше представления, может вызываться и спорами грибов. Выброс спор, как известно, может происходить 3–4 и более раз в году, однако, к сожалению, в Украине нет данных о сроках спорообразования у разных грибов.

АР может быть неосложненным и осложненным. Среди осложнений выделяют: *полисенсибилизацию* (когда есть гиперчувствительность к аллергенам — АГ разных групп), *неспецифическую гиперреактивность*, *синусит*, *полипоз носа*, *острый и хронический средний отит*. Последнее возникает, главным образом, за счет нарушения функции евстахиевой трубы).

Лечение аллергических заболеваний (АЗ), в том числе и разных форм АР, как указывает официальный документ ВОЗ (1997), включает 4 основных направления: 1) образование больных; 2) элиминационную терапию; 3) фармакотерапию; 4) специфическую иммунотерапию (СИТ) аллергенами.

Позиции 1, 2, 3 могут осуществляться врачами независимо от их специальности, позиция 4 — осуществляется исключительно аллергологами.

В настоящее время принято считать, что одной из первоочередных задач профилактики и лечения АЗ является элиминация причинных аллергенов (АГ) из непосредственного окружения больного. Это связано с тем, что длительная экспозиция аллергенов даже при их низкой концентрации приводит к развитию АЗ у лиц с генетической предрасположенностью к атопии [24]. В связи с этим вопросы элиминационной терапии в нашей стране обязательно включаются в образовательные программы больных.

Рассматривая вопросы лечения больных, ведущие аллергологи мира все больше склоняются к тому, что лечение АР должно быть комбинированным, т.е. включать как специфическую иммунотерапию (СИТ) аллергенами, так и фармакотерапию. При этом их последовательность может меняться в зависимости от характера течения заболевания у конкретного больного, тяжести, давности заболевания и пр.

Комбинированная терапия АР в большинстве случаев включает:

— Полную или частичную элиминационную терапию. Осуществить это при АР обычно очень сложно. В настоящее время стали появляться средства для смывания аллергенов со слизистой носа, что может оказать положительный эффект.

— Лечение антимедиаторными средствами в острый период АР (особенно это касается интермиттирующего

АР). Речь идет, практически, об антигистаминных препаратах.

— Терапию противовоспалительными средствами, наиболее эффективными из которых являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС).

— На фоне снижения интенсивности фармакотерапии может осуществляться начальная фаза СИТ (при персистирующем или круглогодичном АР). При интермиттирующем АР СИТ может осуществляться исключительно вне периода пыления растений.

В настоящей работе нам бы хотелось более подробно остановиться на ключевых препаратах, применяемых при лечении АР — антигистаминных средствах и топических глюкокортикостероидах (ТГКС).

#### Антигистаминные препараты (АГП)

Действие гистамина на слизистую оболочку носа обусловлено, главным образом, его контактом с рецепторами 1 типа (H1). На предупреждение этого контакта и направлено действие АГП. При АР они могут уменьшать зуд, чихание, ринорею.

Антигистаминные препараты сейчас очень популярны среди врачей и, особенно, среди населения. Однако в последние годы доказано, что АГП первого поколения (димедрол, пипольфен и пр.) имеют негативное действие на кору головного мозга, а АГП второго поколения (кларитин, гисманал) имеют некоторое отрицательное действие на сердечную деятельность. В связи с этим из метаболитов препаратов 2 поколения были созданы лекарственные средства, не имеющие вышеуказанных недостатков. Среди этих препаратов особое место занимает дезлоратадин (эриус). Он во многом соответствует требованиям, предъявляемым к идеальному современному H1-антигистаминному препарату, что подтверждено методами доказательной медицины (достаточно сказать, что исследованиями было охвачено свыше 77 000 чел). Было подтверждено, что эриус:

— Это сильный и селективный блокатор H1 рецептора.

— Не взаимодействует с пищей, с лекарствами.

Быстро всасывается из кишечника, его абсорбция не зависит от приема пищи.

— Не вызывает ухудшения течения сопутствующих заболеваний.

— Имеет высокое сродство (аффинность) к H1-рецепторам.

— Практически не взаимодействует с другими рецепторами (включая M-холинорецепторы).

— Имеет продолжительный (27 ч) период полувыведения.

— Не оказывает влияния на интервал Q-T.

— Не оказывает антихолинергического влияния.

— Не обладает седативным эффектом.

— Обладает выраженным ингибирующим эффектом по отношению к высвобождению медиаторов воспаления, действующих на различных уровнях патогенеза аллергической реакции.

— Эриус обладает устойчивым эффектом против заложенности носа.

— Эффект наступает в пределах нескольких часов после утреннего приема и сохраняется на протяжении всего периода лечения.

Следует особо подчеркнуть, что эриус, как и другие АГП, эффективен только при аллергическом рините, т.е. перед назначением лечения необходимо провести тщательное аллергологическое обследование (клинико-анамнестическое, постановку аллерготестов и пр.), ибо ошибки в диагностике могут привести к дискредитации высококачественного препарата.

#### Глюкокортикостероидные препараты (ГКС)

Информация о механизмах действия и клиническом применении ГКС накоплена значительная.

Таким образом, ГКС обладают мощным противовоспалительным эффектом, обусловленным сочетанным действием на многие клетки, участвующие в аллергическом воспалении, а также — на выделяемые ими медиаторы. Местная противовоспалительная активность топических ГКС (ТГКС) определяется такими свойствами как липофильность, способность задерживаться тканями, неспецифическим (тканевым) сродством, а также сродством с рецепторами ГКС, высокой первичной инактивацией в печени, длительностью связывания с клетками-мишенями. Таким образом, основным, что определяет активность и безопасность ТГКС, является наличие высокой местной противовоспалительной и низкой системной активности.

Больных следует предупреждать о том, что действие ТГКС развивается медленно, обычно на 7–10 день. При отечности слизистой носа и бронхов целесообразно перед инсуффляцией ТГКС закапать деконгестант.

Особого внимания заслуживает современный препарат для лечения АР "назонекс", действующим веществом которого является мометазона фураат — одно из наиболее эффективных на сегодня глюкокортикостероидных средств. Его достоинствами являются:

— Сильное воздействие на процесс блокирования аллергического воспаления.

— Низкая системная биодоступность — менее 0,1 %, вследствие чего не подавляет гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему).

— Не воздействует на рост детей.

— Эффективен против всех назальных симптомов АР.

— Уменьшает глазные симптомы при поллинозе.

— Разрешен для лечения АР у детей с 2 лет.

— Не вызывает сухости слизистой носа — содержит глицерин.

— Способствует восстановлению слизистой носа до нормального фенотипа.

Таблица 1

#### Основные эффекты воздействия ГКС на клетки-участники аллергического воспаления (по Р. М. Хаитову, 2002)

Клетки-мишени	Действие ГКС
Т-лимфоциты	Торможение пролиферации и секреции цитокинов
Макрофаги	Торможение продукции и секреции цитокинов, арахидонатов
Тучные клетки	Уменьшение количества
Эозинофилы	Торможение продукции и секреции медиаторов, уменьшение числа клеток
Эндотелиальные клетки	Торможение повышенной проницаемости
Эпителиальные клетки	Торможение продукции и секреции цитокинов, арахидонатов
Гладкомышечные клетки	Повышение экспрессии бета-адренэргических рецепторов
Клетки слизистых желез	Торможение секреции

— Удобство приема — 1 раз в день (1 флакона достаточно для 1 месяца лечения и 2 месяцев поддерживающей терапии)

Местные побочные явления регистрируются всего в 5–10 % случаев и редко являются причиной для остановки лечения.

Существующие сегодня препараты для лечения АЗ могут оказывать, как указывалось выше, определенный патогенетический и симптоматический эффект, но не влияют или мало влияют на иммунологическую фазу аллергических реакций. Единственным методом, который может принципиально изменить состояние чувствительности больного к аллергенам и действует практически на все фазы аллергических реакций, пока является специфическая иммунотерапия СИТ аллергенами [18, 19, 20]. Установлено, что проведение СИТ способствует увеличению количества розеткообразующих Т- и В-лимфоцитов; переключению CD4+ клеток с Th2- на Th1- фенотип; усилению функции лимфоцитов хелперов Th-1 и снижение — Th2, наработке блокирующих антител, уменьшению выделения медиаторов аллергии, повышению активности супрессорных клеток, и механизмов, повышению выделения МИФ и пр.

Вследствие вышеприведенного СИТ имеет ряд существенных достоинств:

— *сохранение длительной (иногда — на десятки лет и даже на всю жизнь) ремиссии после завершения успешных курсов СИТ;*

— *предупреждение расширения спектра АГ, к которым формируется повышенная чувствительность;*

— *предупреждение ухудшения течения заболевания и перехода более легких проявлений аллергии в более тяжелые;*

— *уменьшение потребности в фармакологических препаратах.*

В последнее десятилетие в аллергологии многих стран мира наблюдается повышение внимания к СИТ. Такой "ренессанс" СИТ, на наш взгляд, обусловлен:

— Получением новых данных о механизмах СИТ.

— Получением данных об эффективности СИТ с позиций доказательной медицины.

— Развитием технологии производства аллергенов и проведения СИТ.

— Внедрением эффективных фармакопрепаратов.

В связи с вышеуказанным при респираторных АЗ, особенно при АР, методом выбора сейчас должна быть комбинированная терапия, включающая, в большинстве, на начальных этапах фармакотерапию с последующим снижением ее интенсивности и постепенным переходом на СИТ причиннозначимыми аллергенами.

Сейчас в аллергологии большое внимание уделяется неинвазивным методам проведения СИТ [6, 7, 8, 19]. Их преимуществами является большая безопасность (как с точки зрения парентеральных инфекций, так и анафилактики), безболезненность, лучшее восприятие больными. Вследствие этого подобными способами СИТ можно охватить большее число лиц, проживающих в отдалении от аллергологических кабинетов (под дистанционным контролем аллергологов), малодисциплинированных лиц, более реальными становятся длительные схемы проведения СИТ, удастся ввести большее количество специфического белка, что обеспечивает лучший эффект лечения.

Анализ результатов проведения комбинированного лечения (фармакотерапия+СИТ) с помощью пероральных драже с бытовыми аллергенами в 11 областях и городах Украины на материале 608 с круглогодичным АР показал, что за первый год у больных с АР (суммарно среди взрослых и детей) было достигнуто 96,7 % положительных результатов лечения, в том числе доля отличных и хороших результатов составила 76,9 %. Второй год лечения принес, как и ожидалось, лучшие результаты лечения, нежели первый (суммарно "отличные" и "хорошие" результаты составили 85,8 %, при 7 побочных реакциях). Это подтверждает необходимость проводить СИТ при АР не менее 3 лет.

Таким образом, как видно из вышеизложенного, применение комбинированной терапии АР, включающей на начальном этапе использование фармакотерапии (назонекс), а в последующем переход на СИТ (желательно — с помощью пероральных драже с аллергенами), позволяет достигать высокой эффективности лечения этих заболеваний при их бытовой этиологии. Лечение интермиттирующего АР с использованием на этапе обострения антигистаминных (эриус) или ТГКС (назонекс) препаратов, а вне сезона пыления растений — СИТ имеет еще более высокую эффективность. Задачами на ближайшую перспективу являются:

— дальнейшее совершенствование технологии комбинированной терапии АР;

— отработка комбинированного лечения интермиттирующего АР грибковой этиологии;

— улучшение раннего выявления АР, что создаст возможность более широкого использования метода комбинированной терапии.

В заключение приводим сокращенный проект стандарта диагностики и лечения АР, адаптированного к условиям Украины.

Проект

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Диагностика	Лечение
<b>Врачебная амбулатория, участковая больница, семейный врач</b>	
Анамнез, осмотр больного, пробное лечение, общий анализ крови	Деконгестанты, антигистаминные препараты
<b>ЦРБ (дополнительно)</b>	
Скрининг (тестирование смесями аллергенов), осмотр ЛОР, исследование мазков-отпечатков, смывов, рентгенография носа и дополнительных пазух	Проведение поддерживающего этапа СИТ, лечение аэрозольными ГКС
<b>Областная больница (дополнительно)</b>	
Тестирование соответствующей группой аллергенов, провокационные пробы с аллергенами, эндоскопия полости носа, спирография для выявления скрытого бронхоспазма (уроза бронхиальной астмы)	Назначение СИТ, аэрозольных ГКС, оперативное лечение осложнений

Консультативный центр (дополнительно)	
Консультирование высококвалифицированным аллергологом, ЛОР, эндоскопия углубленная in vivo (группами аллергенов, с привлечением риноманометрии), in vitro (изучение, общего и специфического IgE) аллерготестирование, компьютерная (ЯРМ) томография	Коррекция неудовлетворительных результатов СИТ, гормонорезистентных и осложненных вариантов АР, астматической триады оперативное лечение аномалий носа

### ЛИТЕРАТУРА

1. *ARIA*. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму // *Аллергология*. — 2001 (Приложение). — № 3. — С. 43–56.
2. *Балаболкин И. М.* Проблема аллергии в педиатрии // *Российский педиатрический журнал*. — 1998. — № 2. — С. 49–51.
3. *Гущин И. С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — Москва, Фармарус Принт, 1998. — 252 с.
4. *Зайков С. В., Пухлик Б. М., Корицька І. В.* Алергічний риніт та бронхіальна астма — загальна проблема оториноларингології та алергології // *Ринологія*. — 2002. — № 4. — С. 21–24.
5. *Емельянов А. В., Краснощекова О. И., Тренделева Т. Е.* Эффективность и безопасность топических глюкокортикостероидов у больных с аллергическим ринитом // *Аллергология*. — 1999. — № 2. — С. 22–26.
6. *Передкова Е. В., Медуницын Н. В., Порошина Ю. А.* Пероральный метод специфической иммунотерапии поллинозов // *Клин. мед.* — 1996. — № 2. — С. 49–51.
7. *Пухлик Б. М.* Элементарная аллергология. — Винница: Велес, 2002. — 148 с.
8. *Пухлик Б. М.* Алергологія. — Посібник для студентів медичних вузів. — Вінниця: Нова книга — 2004. — 228 с.
9. *Пухлик Б. М., Русанова В. Б.* Алергічний риніт і бронхіальна астма — взаємопов'язані захворювання // *Журн. вушних, носових і горлових хвороб*. — 1999. — № 3 (додаток) С. 186–189.
10. *Пухлик С. М.* Наследственные предпосылки заболевания аллергическим ринитом // *Укр. пульмонол. журн.* — 1997. — № 1. — С. 37–40.
11. *Хайтов Р. М., Богова А. В., Ильина Н. И.* Эпидемиология аллергических заболеваний в России // *Иммунология*. — 1998. — № 3. — С. 4–9.
12. *Andre C., Vartinet C. et al.* Safety of sublingual — swallow immunotherapy in children and adults // *Allergy and Immunol.* — 2002. — V. 121. — P. 229–234.

13. *Bousquet S., Van Cauwenberge P.* Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Pocket Guide. — WHO, 2001. — 23 p.
14. *Bronswijk J. E., Rijckaert G.* Indoor fungi, distribution and allergenicity // *Acta Bot. Nederl.* — 1986. — Vol. 35. — P. 329–345.
15. *Bronswijk J. E., Sinha R. N.* Pyroglyphid mites and house dust allergy // *J. Allergy*. — 1971. — Vol. 47. — P. 31–52.
16. *Leynaert B., Neykirch F., Demoly P., Bousquet S.* Epidemiologic evidence for asthma and allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106. — S. 201–205.
17. *Sconer D.* Complications of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105. — P. 605–609.
18. *Malling H-S.* Immunotherapy as effective tool in allergic treatment // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53. — P. 461–472.
19. *Hirsch T., Sahn M., Leupold W.* Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in children // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 21–27.
20. *Platts-Mills T. A. E., Vervloet D.* Indoor allergens and asthma: report of the third international work shop // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — P. 1–24.

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

**Б. М. Пухлик**

*Резюме*

В статье охарактеризованы методы лечения АР. Наряду с базисной терапией аллергического ринита применяется специфическая иммунотерапия (СИТ). Рассматриваются результаты использования пероральной СИТ при АР. Проанализированы результаты собственных исследований эффективности и безопасности пероральной СИТ у больных АР.

### COMBINATION THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS

**B. M. Puchlik**

*Summary*

The methods of treatment of allergic rhinitis have been characterized in the article. Along with basis therapy of the allergic rhinitis one should also use specific immunotherapy (SIT). The results of oral SIT in allergic rhinitis patients have been presented. We have analyzed the results of our own study of efficiency and safety of oral SIT in patients with allergic rhinitis.