

© видання для лікаря-практика



Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

С.В. Зайков¹, д-р мед. наук, професор,
П.В. Гришило², канд. мед. наук,
О.В. Катілов³, канд. мед. наук, доцент,
А.П. Гришило², канд. мед. наук

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

² Центр алергічних захворювань ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

³ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова



Д-р мед. наук, професор
С.В. Зайков



Канд. мед. наук
П.В. Гришило



Канд. мед. наук, доцент
О.В. Катілов



Канд. мед. наук
А.П. Гришило

Локальний алергічний риніт як окремий фенотип захворювання: клініка, діагностика, лікування

ЦЕТРИН® Діє в центрі алергії*



- Висока ефективність завдяки максимальній концентрації поблизу H1-рецепторів^{1,2}
- Практично відсутній ризик накопичення в клітинах органів^{1,2}
- Майже відсутній метаболізм в печінці і ризик лікарських взаємодій³

Dr.Reddy's

**№1 в Україні
від алергії!****

Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Таб. 10 мг №20 та №30. Таб. РС №UA/6789/02/01 від 08.12.2017. Виробник «Др.Редді'с Лабораторіс Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» БЦ "Європа", 11 поверх, офіс 11 А, Столичне шосе, 103, м. Київ, 03131. Тел: +380444923173. Реклама лікарського засобу призначена для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування. Таблетки Цетрин протипоказані для застосування у дітей до 6 років. Відпускається без рецепта. 13ЦЕ-28/07/2015-ОТС [*Під терміном «Центр алергії» розглядаються H1-рецептори як основа патогенетична ланка алергічного процесу. Роль H1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії (Сучасна терапія алергічних захворювань у дітей і підлітків. Здоров'я України. 27.03.2015. Довідка імунопрофілактика та імунотропна терапія. В.В. Чоп'як. Львів. 2013. С. 314. Клінічна імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ. 2006. С. 713. Зайков С.В. Антигістамінні та неантигістамінні ефекти антигістамінних препаратів / С.В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 5 (16). — С. 16-21.3]. **За даними роздільного аудиту Системи дослідження «ФармСтандарт», який є аналітичним продуктом ТОВ «Проксіма Рісерч», препарат Цетрин виробництва «Др. Редді'с Лабораторіс Лімітед» є лідером продажу в сегменті таблетованих антигістамінних препаратів (R06A клас) в аптеках України в I півріччі 2015 р. у гривнях. 1. The Clinical Use of Cetirizine in the Treatment of Allergic Rhinitis. Luo Zhang, Lei Cheng, Jianguo Hong. Pharmacology 2013; 92:14-25. 2. Преимущества блокаторов H1-рецепторов с низким объемом распределения. J.-P. Illement. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Paris XII, Paris, France. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №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: 10.1159/000351843). 20ЦЕ-23/10/2015-ОТС

Останніми роками істотно змінилися сформовані раніше уявлення про значущість проблеми риніту серед різних груп пацієнтів, а також про підходи до його класифікації, діагностики, лікування, профілактики та прогнозу [1, 6, 10, 11]. У постійно оновлюваних документах Програми BOOЗ «Алергічний риніт та його вплив на астму» (ARIA) у співпраці з GA²LEN і AllerGen послідовно звертається увага лікарів різних спеціальностей на високу поширеність риніту, його негативний вплив на якість життя, здатність до навчання і праці, системний характер захворювання, особливо у дітей, потенціювання ризику розвитку бронхіальної астми (БА), значні економічні втрати для пацієнтів, їх сімей та суспільства загалом [4, 11, 20, 21]. Так, риніт традиційно відносять до числа найпоширеніших захворювань, оскільки, за узагальненими даними, в різних країнах світу не менш ніж 600 млн чоловік страждає на риніт, а його поширеність в популяції коливається від 10 до 40% [13, 19, 28].

Згідно з рекомендаціями останнього документу Європейської академії алергії і клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), хронічний риніт визначається як симптоматичне запалення слизової оболонки носа, що призводить до закладеності носа, ринореї, чихання або свербіння носа/очей, за наявності двох назальних симптомів протягом принаймні 1 год щоденно як мінімум 12 тиж на рік [40, 82]. Ще у 2011 р. узагальнені уявлення про риніт були підсумовані в позиційних статтях EAACI, в якій всі його види були класифіковані в такий спосіб:

1) алергічний риніт (інтермітуючий / персистуючий, легкий / середньотяжкий / тяжкий, професійний);

2) інфекційний (вірусний, бактеріальний, невірусний, небактеріальний (найпростіші / гриби);

3) неалергічний, неінфекційний (лікарсько-індукований (бета-блокатори / вазодилатори, контрацептиви / аспірин / нестероїдні протизапальні препарати), неалергічний риніт з еозинофілічним синдромом, можливо з локальною продукцією IgE, професійний (низькомолекулярні хімічні сполуки / іританти, атрофічний / риніт літніх людей, ідіопатичний).

Крім того, вказані форми риніту можуть поєднуватися між собою [86, 89].

Вважається, що співвідношення алергічного і неалергічного риніту становить 1:1 [33]. Однак діагностика локальної форми алергічного риніту (ЛАР), про яку йтиме мова нижче, може цілком закономірно змінити це співвідношення на користь АР. При цьому у вищезазначених документах було відзначено, що АР — це IgE-обумовлене алергічне запалення слизової оболонки носа і його пазух, обумовлене контактом з причинно-значущим алергеном, яке характеризується закладеністю носа, ринореєю, нападами чхання, свербінням в носі і нерідко — аносмією, а також очними симптомами (можлива наявність не всіх симптомів). Відповідна класифікація АР за симптоматологією, тривалістю та тяжкістю наведена в таблиці 1 [82].

Всі інші форми захворювання, де участь алергічних механізмів не доведена, запропоновано відносити до неалергічного риніту. Але при цьому, незважаючи на різні погляди дослідників, діагноз ЛАР, з приводу якого останнім часом з'являється все більше публікацій, також на сьогодні є цілком правомірним [28, 39, 40]. Слід відзначити, що якщо етіологія і патогенез класичного АР в останні десятиліття вивчалися і продовжують вивчатися досить активно, то щодо ЛАР ці питання висвітлені в літературі значно меншою мірою, тому вкрай важливо акцентувати увагу фахівців на даній проблемі, оскільки від цього залежить вибір правильної тактики діагностики та лікування пацієнтів. Помилкове визначення або частіше невизначення цього фенотипу/субтипу АР може призвести до неефективного лікування, повторних візитів до лікарів різного фаху, погіршення комплаєнсу і прихильності до терапії, розчарування пацієнтів і їхніх батьків у разі відсутності належного контролю симптомів АР, їх звернення до послуг альтернативної медицини, що ще більше ускладнює проблему. Саме тому в рамках даної публікації доцільно обговорити сучасну ситуацію стосовно

епідеміології, етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування ЛАР.

Визначення поняття ЛАР

ЛАР — захворювання, що характеризується локальною (в слизовій оболонці носа) гіперпродукцією IgE проти цілорічних і сезонних алергенів, Th2-профілем запалення в слизовій оболонці носа у відповідь на алергенний стимул, відсутністю специфічних IgE в сироватці крові і негативними результатами шкірних проб з алергенами, але при цьому захворювання проявляється типовими симптомами АР [8, 73].

ЛАР на даний час більшістю дослідників [8, 12, 38, 63, 73] вважається окремим фенотипом АР, при якому пацієнт має характерні симптоми АР — нежить, закладеність носа, чхання, свербіння в носі, але, на відміну від класичного АР, результати алергологічного обстеження (шкірні проби, визначення рівнів секреторного IgE (sIgE) в сироватці крові пацієнта негативні, у нього відсутні ознаки ендоназальної інфекції та системної сенсibilізації з локальним Th2-профілем запалення у відповідь на алергенні стимули. IgE і sIgE у таких пацієнтів продукуються місцево, в слизовій оболонці носа, що підтверджується даними специфічних методів діагностики (назальний провокаційний тест з підозрюваним алергеном (пооява назальних симптомів), акустична ринометрія і/або назальна пікфлоуметрія) [28, 63].

Історія виникнення ЛАР

Еволюція ЛАР достатньо детально висвітлена в оглядовій публікації Incorvai C. et al. [42]. Так, виявлення виключно локального виробництва IgE-антитіл в слизовій оболонці носа було здійснене завдяки дослідженням Huggings K. G. і Brostoff J. [41], які в 1975 р. повідомили, що у пацієнтів з явними симптомами АР, але негативними результатами алергічного тестування, IgE-антитіла до кліщів роду *Dermatophagoides pteronyssinus* можна виявити в назальних виділеннях пацієнта. На підставі цього вказані автори вперше висунули концепцію локальної продукції IgE-антитіл в слизовій оболонці носа у хворих на риніт при негативному результаті шкірних проб з алергенами.

Наступні дослідження підтвердили дану гіпотезу, оскільки антитіла класу IgE були виявлені в слизовій оболонці носа у хворих на неалергічний риніт і АР. Автори роботи [65] запропонували ще одну назву такого — «ентопія», яка вказувала на місцеву назальну IgE-обумовлену відповідь на алерген без ознак системної atopії, тобто системної IgE-відповіді. Цей факт вказує на те, що існують два фенотипи АР. Один з них є «класичним», супроводжується характерною клінічною картиною, наявністю позитивних системних специфічних IgE у шкірних та сироваткових тестах, а також особистим та сімейним анамнезом atopії. Інший фенотип (ЛАР) характеризується виникненням симптомів після контакту з алергенами, але такі пацієнти не мають сімейної історії atopії та позитивних результатів традиційного шкірного та лабораторного алергологічного обстеження [32, 73].

Незабаром після цього Johansson S. G. та Deuschl H. [45] розробили лабораторний метод виявлення IgE в назальному секреті, а наприкінці 1980-х років був представлений метод, який дає змогу виміряти вміст IgE безпосередньо в носі [54]. Після цього, як не дивно, зацікавленість проблемою ЛАР суттєво

Таблиця 1. Класифікація АР за симптоматологією, тривалістю та тяжкістю (Seidman M. et al., 2015)

Інтермітуючий	≤4 дні/тиж або
	≤4 тиж безперервно
Персистуючий	≤4 дні/тиж або
	≤4 тиж безперервно
Легкий	Не чинить негативного впливу на сон, щоденну та фізичну активність, дозволя, роботу й навчання. Симптоми наявні, але без таких, що спричиняють неспокій
Помірний/тяжкий	Порушує сон, впливає на щоденну та фізичну активність, дозволя, роботу й навчання. Наявні симптоми, що спричиняють неспокій. Наявні коморбідні захворювання

зненшилася. Лише у 2010 р. Forester J.P. та Calabria C.W. [34] знову привернули увагу до даного питання та запропонували концепцію ентопії (на відміну від атопії), щоб підкреслити важливість місцевої продукції IgE в слизовій оболонці дихальних шляхів. Однак вони також дійшли висновку, що така концепція була «як інтригуючою, так і суперечливою» внаслідок суперечливих результатів досліджень.

Визначення поняття «місцевий, або локальний, алергічний риніт» (ЛАР) було вперше запропоновано Rondón C. et al. [74]. Зокрема, автори показали, що назальний провокаційний тест з алергеном *D. pteronyssinus* був позитивним у 54% пацієнтів з попереднім діагнозом неалергічного риніту, виходячи з негативних результатів алергодіагностики при звичайному дослідженні [79]. Ті самі автори нещодавно повідомили, що при 10-річному дослідженні когорти з 176 пацієнтів з ЛАР і 115 здорових волонтерів особи з ЛАР відзначали значне і клінічно значуще погіршення перебігу риніту з відповідним погіршенням якості життя. Важливим виявився також той факт, що перехід ЛАР в класичний АР з проявами системної атопії був діагностований у 9,7% пацієнтів з ЛАР проти 7,8% випадків в контрольній групі [69].

Відомо, що діагноз АР, як правило, встановлюється на підставі позитивних результатів специфічних алергологічних тестів, зокрема шкірних тестів з алергенами та виявлення sIgE у сироватці крові. Раніше вважалося, що негативних результатів алергологічного дослідження цілком достатньо для встановлення неалергічного генезу риніту. На сьогодні, як вказувалося вище, існує когорта пацієнтів, які мають симптоми хронічного риніту та негативні результати алергологічних тестів, оскільки у них IgE синтезують безпосередньо клітини слизової оболонки носа. Тому такий фенотип АР, який характеризується локальною продукцією антитіл у відповідь на дію алергену без системних проявів атопії, отримав назву ЛАР, а також «ентопія» [7, 65, 68, 74].

Отже, ентопія, або ЛАР, — це локальне запалення слизової оболонки носа у пацієнтів з негативними результатами прикестів та відсутністю підвищеного рівня sIgE до інгаляційних алергенів. Тому велику кількість хворих з ЛАР раніше відносили до категорії пацієнтів з неалергічним ринітом (найчастіше — ідіопатичним), що й призводило до несвоєчасної діагностики АР, неадекватного лікування пацієнтів і наступного прогресування захворювання.

Епідеміологія ЛАР

На даний час справжня поширеність ЛАР невідома, оскільки існують лише поодинокі публікації щодо цієї форми АР. Так, деякі дослідження [17, 23, 24] показують, що понад 25% дорослих осіб з ринітом та 47% з неінфекційним / неалергічним ринітом можуть мати ЛАР, але, оскільки цей фенотип АР поки недостатньо відомий та не всіма фахівцями визнаний, потенційно можна припустити, що поширеність ЛАР набагато вища, ніж нині доведено. Крім того, ЛАР тривалий час вважався рідкісним захворюванням, поки Rondón C. et al. [70] у 2012 р. не діагностували у групі з 428 дорослих пацієнтів з ринітом в 25,7% випадків ЛАР, в 63,1% — АР та в 11,2% спостережень — неалергічний риніт. Найчастіше причинним алергеном при обох формах АР був *D. pteronyssinus*. Подібні співвідношення між ЛАР і АР відмічено також при обстеженні 219 літніх пацієнтів (середній вік 65,8 року), з яких 21% пацієнтів мали ЛАР, а 40,2% — АР, а як причинно значущий алерген домінував *D. pteronyssinus* [22].

Результати досліджень інших авторів свідчать про те, що у хворих з симптомами риніту і негативними результатами специфічного алергологічного обстеження ця форма АР може бути представлена в 47–62,5% випадків, при цьому у більшій частині цих пацієнтів раніше був діагностований ідіопатичний або неалергічний еозинофільний риніт [26, 75, 79, 91]. Вивчення частоти ЛАР серед 84 пацієнтів з неалергічним ринітом у Польщі дало змогу діагностувати ЛАР у 21 (25%) обстеженого [49]. Недавно опубліковані дані щодо частоти ЛАР серед хворих з раніше діагностованим неалергічним ринітом у країнах Азії виявилися суперечливими, оскільки одержані цифри коливалися від 3,7 до 61,9% [95]. Слід відзначити, що вказані дані були отримані на окремих популяціях пацієнтів з ринітом, але при цьому

поширеність ЛАР у загальній популяції все ще не досліджена і потребує проведення відповідних досліджень.

Таким чином, справжня поширеність ЛАР в даний час невідома. В нашій країні відсутні дані про епідеміологію ЛАР, хоча окремі клінічні спостереження свідчать про його наявність. Немає доступних даних про наявність і поширеність ЛАР у дітей [70, 73].

Етіологія ЛАР

На сьогодні доведена етіологічна значимість у розвитку ЛАР кліщів *D. pteronyssinus*, пилку лугових трав і оливи (*Olea europaea*) [26, 41, 52, 75, 78, 79, 91]. До можливих причин формування ЛАР у дітей та дорослих можна віднести також грибкові (*Alternaria alternata*), епідермальні алергени (алерген кота), пилок дерев та бур'янів [17, 35, 49, 70, 78, 95]. Здатність інших алергенів індукувати розвиток ЛАР поки достатньо не вивчена, але встановлено, що полісенсibiлізація до алергенів більш характерна для пацієнтів з АР, ніж з ЛАР [18].

Патогенез ЛАР

З патофізіологічної точки зору ЛАР схожий на класичний АР [52]. При ЛАР, як і при АР, патофізіологічні механізми ураження слизової оболонки носа спричинені запальною реакцією в останній, у тому числі негайною IgE-опосередкованою реакцією мастоцитів та реакцією пізньої фази з набором еозинофілів, базофілів та Т-клітин, що експресують профіль Th2-цитокінів, зокрема інтерлейкіну-4 (IL-4) та IL-5. Останнім часом до важливих факторів патогенезу АР були додані цитокіни, що регулюють реакцію Th2-типу, такі як стромальний лімфопоетин тимусу, IL-25 та IL-33 [61]. Як вказувалося вище, саме локальна продукція специфічних IgE, виявлена у пацієнтів з симптомами АР, негативними шкірними пробами з алергенами і відсутністю специфічних IgE-антитіл в сироватці, становить основу патофізіології ЛАР. Однак в період природної експозиції алергену не у всіх пацієнтів з ЛАР виявляються специфічні IgE-антитіла в слизовій оболонці носа [75, 79], що можна пояснити недостатньою чутливістю методів визначення специфічних IgE-антитіл в назальному секреті, впливом ефекту розведення, наявністю прихованих алергенів або іншим імунологічним (не IgE-обумовленим) механізмом. Надалі розвиток високочутливих неінвазивних методів виявлення специфічних IgE в назальній слизовій оболонці дає змогу удосконалити діагностику ЛАР [8].

Дослідження механізмів розвитку ЛАР тривають. Так, кілька років тому D.G. Powe et al. [64] продемонстрували наявність вільних легких ланцюгів IgE в назальній слизовій оболонці і назальному секреті хворих на АР і неалергічний риніт, припустивши, що вони можуть обумовлювати негайну алергічну реакцію в носі з залученням опасистих клітин. Проте, щоб визначити роль цих вільних ланцюгів IgE в патогенезі ЛАР, необхідні додаткові дослідження.

Дослідження рідини назального лаважу за допомогою методу флоуцитометрії показало, що пацієнти з ЛАР і класичним АР мають однаковий профіль клітинного запалення в слизовій оболонці носа, представлений еозинофілами, базофілами, опасистими клітинами, CD3+ і CD4+ Т-клітинами в період природної експозиції алергенів [75, 79]. При цьому більш ніж у 70% пацієнтів з ЛАР було виявлено високий вміст (> 20%) еозинофілів в слизовій оболонці носа, рівень яких відповідав критеріям неалергічного еозинофільного риніту.

A. Wedbäck et al. [91] показали, що після назального провокаційного тесту (НПТ) з алергеном лугових трав у пацієнтів з ЛАР в слизовій оболонці носа відзначається активація опасистих клітин, базофілів і підвищена продукція IgE. У пацієнтів при цьому виникала негайна або подвійна відповідь після назальної провокації алергеном, виявлялися симптоми загострення риніту, підвищення рівня триптази, еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) і IgE в назальному секреті, а вивільнення триптази корелювало з свербінням в носі і чиханням. У пацієнтів лише з негайною реакцією був відзначений підвищений рівень триптази через 15 хв після провокації алергеном, що зберігався протягом 1 год, тоді як у пацієнтів з подвійною відповіддю було виявлено

підвищений рівень триптази через 15 хв, який зберігався впродовж 6 год після провокації алергеном. Згодом аналогічні результати були отримані і в пацієнтів з цілорічним ЛАР у відповідь на назальну провокацію кліщем *D. pteronyssinus* [52].

В ході цих двох досліджень був зроблений наступний висновок: упродовж 1-ї години після провокаційного тесту в слизовій оболонці носа починає прогресивно підвищуватися рівень IgE-антитіл, і цей процес триває 24 год [52, 91]. Даний факт свідчить про наявність в слизовій оболонці носа персистуючої локальної продукції специфічних IgE, яка істотно зростає після алергенного стимулу.

Водночас поки не ясно, чи мають пацієнти з ЛАР атопію, тобто генетичну схильність до гіперпродукції специфічних IgE.

За даними низки авторів [76], у деяких пацієнтів з неалергічним ринітом і негативними результатами специфічного алергологічного обстеження результати шкірних і лабораторних тестів з алергенами з часом стають позитивними.

Цілком ймовірно, що принаймні у частини пацієнтів з ЛАР згодом розвивається класичний АР з позитивними шкірними пробами на алергени і появою специфічних IgE в сироватці.

В цьому випадку ЛАР можна вважати початковою стадією АР, що узгоджується з концепцією алергічного (атопічного) маршу. На користь цієї гіпотези свідчать дані дослідження, в якому вивчалася еволюція ЛАР в процесі проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Так, під час АСІТ алергенами лугових трав у хворих на ЛАР спостерігалася зміна результатів шкірних проб з алергенами трав з негативних на позитивні. Крім того, незважаючи на клінічне поліпшення симптомів риніту, у обстежених в сироватці крові з'явилися специфічні IgE [68].

Оскільки у пацієнтів з ЛАР не виявляються sIgE в сироватці, то виникла думка про те, що локалізовані в слизовій носа sIgE продукуються виключно В-лімфоцитами, що знаходяться у слизовій оболонці носа [47, 81]. Незважаючи на те, що значна кількість sIgE розташована локально в тканині слизової оболонки носа, причиною, чому їх продукція обмежується лише порожниною носа, а не розподіляється системно, залишається невідомою. Однією з гіпотез цього явища є те, що аероалергени у разі їх вдихання «захоплюються» слизовою оболонкою носа, де провокують локальну продукцію антитіл та обмежують розвиток імунної відповіді, внаслідок чого у пацієнтів з ЛАР відсутні sIgE в сироватці крові. Та може бути й інше пояснення локалізованої продукції sIgE при ЛАР. Так, з одного боку, у фазі сенсибілізації повторні впливи алергенів у низькій дозі індукують імунологічну толерантність і знижують рівень sIgE у сироватці крові, як показано у відповідних дослідженнях. З іншого боку, циркуляція sIgE є динамічною у фазі прогресування АР, коли сироватковий sIgE може тимчасово розташовуватися локально у слизовій оболонці носа [31, 96].

Отже, виникнення ЛАР зумовлюють локальна продукція у слизовій оболонці носа IgE, Т-хелперів 2-го типу (Th2) і цитокінів, активація базофілів, опасистих клітин, еозинофілів, а також вивільнення триптази та ЕКБ, що підтверджують результати НПТ [70, 73, 77]. В анамнезі таких пацієнтів зазвичай виявляють зв'язок між появою симптомів риніту й дією аероалергенів. При ЛАР, так само як і при інших варіантах запалення слизової оболонки носа, виникає явище назальної гіперреактивності. Тому індукувати симптоми можуть і неспецифічні подразники (тютюновий дим, різкі запахи, коливання температури та вологості навколишнього середовища тощо).

Останніми роками з'явилася думка про те, що на розвиток АР або ЛАР можуть впливати дози та термін експозиції

причинних алергенів. Так, автори роботи [51] в експерименті на мишах встановили, що ЛАР є не окремою формою АР, а радше станом, з якого в умовах експозиції алергенів неодноразово і в низьких дозах згодом формується класичний АР. Але, на їхню думку, тонкі відносини між АР та ЛАР ще потребують дослідження в клініці та експерименті.

Таким чином, патофізіологія ЛАР недостатньо вивчена, але відповідні дослідження на сьогодні активно проводяться. Так, в дослідженні за участі 40 хворих на ЛАР з гіперчутливістю до дерматофагоїдних кліщів виявлено, що НПТ зі специфічним алергеном спричинив розвиток негайних назальних симптомів у 60% пацієнтів і значне збільшення рівнів триптази, ЕКБ, маркерів активації опасистих клітин та еозинофілів відповідно у назальному секреті, 40% пацієнтів також мали прояви пізньої реакції, але при цьому в жодному випадку в обстежених не було виявлено проявів ізольованого пізньої відповіді [52].

Campro P. et al. [24, 25] вимірювали рівень ЕКБ в змивах з носа до і після НПТ з пилом оливи та основним її алергеном Ole e 1 у групах пацієнтів з АР, ЛАР та здорових волонтерів. Ними також було проведено тест активації базофілів після їх експозиції з оливковим пилом та мажорним алергеном пилку оливи Ole e 1 [25]. Рівень ЕКБ в назальному змиві був значно вищим після НПТ як у пацієнтів з АР, так і у хворих на ЛАР у порівнянні з особами контрольної групи. Крім того, у всіх пацієнтів з АР була позитивна клінічна відповідь на НПТ з оливковим пилом та Ole e 1, тоді як 8 з 12 пацієнтів з ЛАР мали позитивну клінічну відповідь на НПТ оливковим пилом і 4 з 12 — на Ole e 1 [25]. Ці дані додатково демонструють, що патофізіологічні механізми АР та ЛАР схожі між собою, але не ідентичні. Зокрема, НПТ є перспективним інструментом для діагностики ЛАР, проте оптимальна концентрація алергенів для стимуляції базофілів залишається визначеною лише для окремих алергенів, асоційованих з ЛАР.

Ще одним перспективним інструментом для вивчення тонких механізмів, пов'язаних з розвитком АР та ЛАР, є реакція відповідних контингентів хворих на АСІТ. До першого плацебо-контрольованого дослідження з використанням підшкірного методу проведення АСІТ було включено 36 пацієнтів з ЛАР з гіперчутливістю до кліщових алергенів [72]. Пацієнти були рандомізовані для проведення АСІТ або прийому плацебо впродовж 24 міс. АСІТ призвела до суттєвого поліпшення стану хворих на ЛАР порівняно з плацебо, оскільки через 12 міс у обстежених було виявлено значне підвищення толерантності до алергену, а у 50% пацієнтів розвилася негативна відповідь при проведенні НПТ з алергеном кліщів разом зі значним збільшенням рівня специфічних IgG₄-антитіл у сироватці. Але клінічні та експериментальні дослідження з цього напрямку, в тому числі з іншими алергенами, слід продовжувати [51].

Клінічна картина ЛАР

Пацієнти з ЛАР мають такі самі симптоми риніту, що і хворі на класичний АР, тобто ринорея, чхання, свербіння і закладеність носа типові для ЛАР [8, 18, 49, 73]. Ці симптоми розвиваються, як правило, в дорослому віці, можуть мати цілорічний або сезонний характер, тому до ЛАР може бути застосована та сама класифікація, що і в разі АР.

Залежно від виду алергену ЛАР може бути цілорічним або сезонним, а в залежності від тривалості симптомів — інтермітуючим або персистуючим. При цьому більшість пацієнтів з ЛАР відзначають середньотяжкі симптоми риніту, що супроводжуються у 25–57% хворих симптомами кон'юнктивіти, а у 33–47% поєднуються з ознаками БА [70, 74]. У дослідженнях [17, 70, 77], в яких порівнювали клінічні ознаки АР та ЛАР, також було показано, що обидві форми АР частіше зустрічаються у жінок, що не курять, вони мають середньотяжкий перебіг, часто поєднуються з кон'юнктивальними симптомами та БА (51,1 та 18,8% відповідно), а основним етіологічним чинником є кліщі *D. pteronyssinus*. При цьому частота виникнення БА збільшується впродовж періоду спостереження за хворими на ЛАР [95]. Авторами роботи [17] також було продемонстровано, що через 5 років спостереження за пацієнтами

з ЛАР погіршення перебігу риніту, розвиток кон'юнктивіту та БА виявлено у 26,2% обстежених, що слід враховувати лікарю при веденні відповідної категорії хворих.

Можливий зв'язок між ЛАР та професійним ринітом був висвітлений в роботі Gomez F. et al. [37]. Так, авторами був зроблений висновок, що ЛАР вражає пацієнтів різних країн, етнічних та вікових груп. Професійний риніт з'являється раніше і частіше, ніж професійна БА, особливо у випадку дії на органи дихання високомолекулярних речовин. Можливість місцевого професійного риніту, який може мати форму ЛАР, слід розглядати у працівників з чіткими даними анамнезу професійного риніту та негативними результатами традиційного алергологічного обстеження, особливо у випадку дії алергенів з високою молекулярною масою.

Діагностика ЛАР

Діагностика ЛАР пов'язана з певними труднощами, оскільки існує багато видів неалергічних неінфекційних ринітів, під маскою яких може протікати ця форма АР. Разом з тим ЛАР слід запідозрити, якщо у пацієнта в анамнезі є вказівки на зв'язок з екзоалергенами, але результати шкірного і лабораторного тестування негативні, що досить чітко можна простежити при сезонній алергії, але важко — при цілорічних симптомах риніту. Саме тому персистуючі цілорічні симптоми риніту і негативні результати традиційного специфічного алергологічного обстеження можуть служити приводом для проведення в період ремісії НПТ з алергеном кліща домашнього пилу і визначення специфічних IgE до нього в назальному вмісті [6, 8, 71, 73]. На рис. 1 представлений алгоритм діагностики ЛАР, запропонований C. Rondón et al. [73].

Так, НПТ з алергеном і визначення специфічних IgE в змивах з носа складають основу діагностики ЛАР.

Дослідження рідини назального лаважу є неінвазивною методикою, що дає змогу оцінити клітинний склад, маркери запалення і деякі імунологічні показники. Визначення специфічних IgE в рідині назального лаважу, особливо після природної або штучної провокації алергеном, є корисним інструментом діагностики локальної сенсibilізації. Цей діагностичний тест *in vitro* має високу специфічність, але низьку чутливість (22–40%), що обумовлено перш за все ефектом розведення [71, 75]. НПТ з алергеном характеризується найбільшою чутливістю в порівнянні з визначенням специфічних IgE, визначенням триптази і ЕКБ в слизовій оболонці носа [52, 75, 78, 79].

Отже, позитивний результат НПТ з алергеном у пацієнта з відповідними скаргами, даними анамнезу, клінічною картиною захворювання дає змогу в більшості випадків успішно діагностувати ЛАР.

Слід відзначити, що при порівнянні різноманітних методів вимірювання носової реакції на введення алергену найбільш чутливою виявилася оптична ринометрія [50]. Тому, щоб отримати надійний діагноз ЛАР, результати НПТ повинні бути підкріплені даними інших методів, зокрема шляхом виявлення специфічних IgE у слизовій оболонці носа. Насправді, в дослідженні, заснованому на використанні обох методів, Rondón C. et al. [79] спостерігали позитивний НПТ з алергенами дерматофагоїдних кліщів у 54% пацієнтів з АР, але лише у 22% хворих був виявлений специфічний IgE у змиві з носа.

Fuiano N. et al. [35] повідомили, що у популяції з 192 пацієнтів (111 осіб з симптомами АР та 81 особа без них), які мали позитивні результати шкірного прик-тесту з аероалергенами, IgE в змивах зі слизової оболонки носа були виявлені у 77,5% пацієнтів з симптомами АР і лише у 13,6% осіб без ознак АР. Також вони повідомили, що у дітей з ринітом у періоди спороутворення грибів *A. alternata* позитивні результати НПТ та наявність IgE

в змивах з носа спостерігалися у 69,6% пацієнтів, тоді як позитивні дані шкірного прик-тесту і НПТ були виявлені лише у 26,8% пацієнтів ($p < 0,0001$), що свідчило на користь вищої діагностичної цінності саме НПТ в комбінації з визначенням вмісту IgE в змивах з носа.

Подібне діагностичне значення НПТ та визначення специфічних IgE у секретах носа до *A. alternata* було підтверджено також у дорослих осіб [48]. Незважаючи на те, що НПТ з алергенами розглядається як метод золотого стандарту діагностики ЛАР, виявлення алерген-специфічного IgE та інших медіаторів запалення в назальному секреті і тест активації базофілів також допомагають в діагностиці захворювання [95].

З іншого боку, нещодавно було висунуто гіпотезу про те, що продукція назального IgE може являти собою форму спонтанної імунної відповіді [36]. Дана гіпотеза базується на результатах дослідження 3 невеликих груп суб'єктів з АР, неалергічним ринітом та здорових осіб, у яких визначали специфічний IgE до різних алергенів в зскрібках з носа. Алерген-специфічні носові IgE були виявлені у всіх групах обстежених (відповідно в 86,7, 33,3 та 50% випадків), що наштовхнуло авторів на думку, що наявність носових IgE до алергенів, здається, є неспецифічним явищем. Вказані результати дають змогу зробити припущення, що виявлення специфічного IgE в слизовій оболонці носа не відходить від відомого обмеження вимірювання IgE загалом, тобто свідчить про наявність сенсibilізації до певних алергенів, але необов'язково вказує на клінічну значущу гіперчутливість до них. Тому для діагностики ЛАР обов'язково потрібні подвійний позитивний результат НПТ та специфічного IgE у слизовій оболонці носа. Важливе значення для виявлення справжньої сенсibilізації до алергенів при ЛАР, як і при інших алергічних захворюваннях, має компонентна алергодіагностика, матеріалом для виконання якої може бути як кров, так і назальний секрет пацієнта [14].

Лікування пацієнтів з ЛАР

Терапія хворого на ЛАР принципово не відрізняється від підходів до лікування пацієнта зі звичайним АР і складається з елімінаційних заходів, спрямованих на скорочення контакту з причинно-значущими алергенами, виявленими

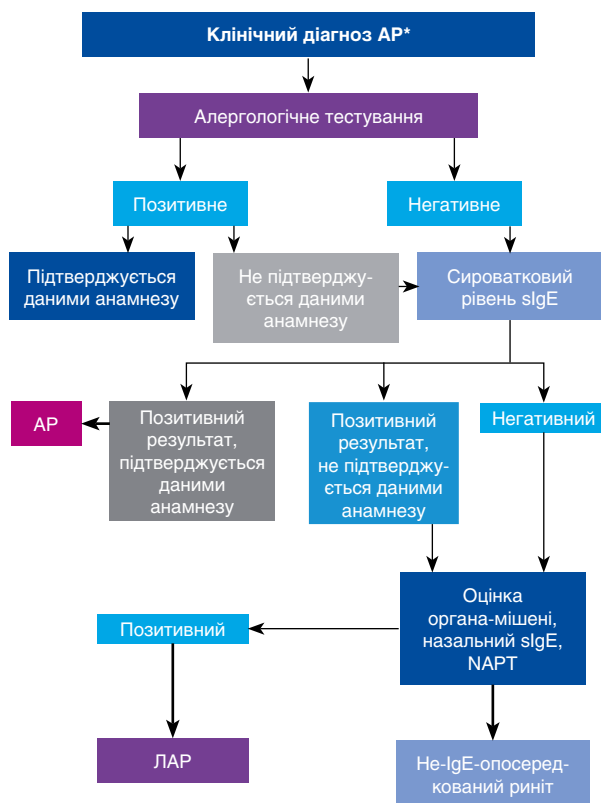


Рис. 1. Алгоритм діагностики ЛАР [73]

при проведенні НПТ і/або визначенні специфічних IgE в назальному вмісті, фармакотерапії та АСІТ. Єдина відмінність лікування ЛАР від класичного АР полягає у відсутності достатнього досвіду проведення АСІТ. Як згадувалося вище, на даний момент існують дані лише одного пілотного дослідження, в ході якого вивчали ефективність АСІТ алергеном лугових трав у пацієнтів з ЛАР та відповідною сенситизацією до пилку лугових трав [68]. В даний час подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження проводяться з антигеном трав'яних та домашніх пилових кліщів. [24]. Оскільки підходи до лікування пацієнтів з АР та ЛАР співпадають, то надалі ми будемо акцентувати увагу на сучасних підходах до лікування пацієнтів з АР.

Сучасні стандарти лікування хворих на АР побудовані на наступних принципах:

- освіта пацієнтів;
- елімінація «винних» алергенів;
- АСІТ (досвід поступово накопичується);
- фармакотерапія.

Освіта пацієнтів з АР має вкрай важливе значення. Її стратегія охоплює інформоване розуміння хворими симптомів АР, кон'юнктивіту і БА, їх самомоніторингу, виконання заздалегідь розробленого алергологом плану дій, письмовий інструктаж пацієнтів, елімінацію причинно-значущих алергенів тощо. Елімінація алергенів теоретично дає змогу уникнути високого алергенного навантаження на організм пацієнта і запобігти дії тих негативних чинників, які можуть спричинити загострення захворювання.

Однак необхідно відзначити, що з метою елімінаційної терапії пацієнтів з ЛАР, АР і ринітом іншої етіології, крім гігієнічних заходів, які далеко не завжди ефективні, останніми роками все ширше рекомендується застосування сольових розчинів для проведення носового душу (наприклад, з використанням лінії ізотонічних (Хьюмер 150 ізотонічний) та гіпертонічних (Хьюмер 050 гіпертонічний) розчинів лінії Хьюмер). Носовий душ (промивання порожнини носа, носовий лаваж, назальна іригація) є однією з найдавніших терапевтичних процедур та описаний ще в давньоіндійських ведичних книгах. У низці досліджень показано ефективність і безпеку назальної іригації, оскільки вона сприяє:

- очищенню слизової оболонки носа від в'язкого, густого, стійкого слизу, кірок;
- усуненню застійних явищ в порожнині носа;
- посиленню мукоциліарної активності та кращому очищенню слизової оболонки носа від алергенів, інфекційних агентів, хімічних речовин, медіаторів запалення, метаболітів оксиду азоту та ін.;
- зменшенню тривалості контакту патогенних часточок з поверхню слизової оболонки порожнини носа і обмеженню запалення;
- зменшенню сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоженню;
- посиленню репарації клітин слизової оболонки носа;
- поліпшенню носового дихання (особливо при застосуванні препарату «Хьюмер 050 гіпертонічний»);
- усуненню кашлю, зумовленого затіканням слизу по задній стінці глотки;
- забезпеченню підготовки слизової оболонки носа до кращого сприйняття лікарських засобів для інтраназального застосування;
- зменшенню потреби в протиалергічних лікарських засобах. Беззаперечними перевагами методу назальної іригації є:
- безпека;
- хороша переносимість пацієнтами, у тому числі дітьми, вагітними та жінками, що годують, особами похилого віку;
- можливість тривалого, практично довічного використання при хронічних захворюваннях (наприклад, при АР) без істотних побічних ефектів;

- невисока вартість.

Все це дає змогу віднести назальну іригацію (в тому числі за допомогою препаратів лінії «Хьюмер») до ефективних, безпечних і зручних методів елімінаційної, зволожувальної та протинабрякової терапії хворих на риніт алергічного та неалергічного походження [4, 5].

До ефективних методів лікування пацієнтів з АР відносять АСІТ, якій останніми роками приділяється все більше уваги. Вона може застосовуватися при всіх ступенях тяжкості АР у фазі його ремісії. При АР можливі різні способи проведення АСІТ (підшкірний, інтраназальний, сублінгвальний, пероральний), введення вітчизняних побутових, кліщових, пилових, епідермальних, інсектних (наприклад, тарганів) алергенів. Як вказувалося вище, при ЛАР досвід використання АСІТ продовжує досліджуватися.

Фармакотерапія відіграє важливу роль у лікуванні хворих на ЛАР та класичний АР, особливо в ліквідації загострень захворювання і профілактиці їх розвитку. Останніми роками для цього застосовують наступні групи препаратів, основні механізми дії яких наведені на рис. 2:

- антигістамінні препарати (H_1 -блокатори, АГП);
- топічні (ендоназальні) глюкокортикостероїди (ЕГКС);
- кромони (останніми роками використовують вкрай рідко, як правило, лише в дитячій практиці);
- деконгестанти (інтраназальні і пероральні);
- інтраназальні антихолінергічні засоби;
- антагоністи лейкотрієнів;
- системні глюкокортикостероїди (ГКС).

При застосуванні АГП у хворих на АР зменшуються свербіння і закладеність носа, чхання, ринорея. Ефективні ці препарати також при алергічному кон'юнктивіті, кропив'янці, набряку Квінке та іншій супутній АР алергопатології. Основний механізм дії АГП полягає в тому, що вони блокують дію гістаміну на H_1 -рецептори за механізмом конкурентного інгібування, причому їх спорідненість до цих рецепторів значно нижча, ніж для самого гістаміну. З іншого боку, дані лікарські засоби не здатні витіснити гістамін, який зв'язаний з рецептором, тобто вони блокують лише незайняті рецептори або такі, які вже звільнилися. Блокатори H_1 -рецепторів знижують реакцію організму на гістамін, знімають обумовлений ним спазм гладенької мускулатури, зменшують проникність капілярів і набряк тканин, але й не позбавлені побічної дії, яка особливо характерна для препаратів I покоління [2, 3].

В численному арсеналі АГП особливе місце належить цетиризину. Так, при проведенні аналізу низки таких найважливіших параметрів, як ефективність, безпека, вартість лікування, світовий досвід використання, виявляється, що саме він має суттєві переваги над іншими АГП [2, 3, 98]. Цетиризин виявляє селективну блокувальну дію на гістамінові рецептори без попереднього метаболізму в печінці. Як відомо, більшість інгібіторів H_1 -рецепторів II покоління



Рис. 2. Механізм дії різних лікарських засобів при АР [51]

метаболізуються в печінці ізоферментами системи цитохрому P450 і за рахунок їхніх активних метаболітів, які накопичуються в крові, чинять антигістамінний вплив на клітини організму. Метаболічний фактор також має вирішальне значення при одночасному використанні препаратів, які метаболізуються через систему цитохрому P450. Цетиризин має швидкий початок дії, який проявляється вже з 20-ї хвилини після його прийому. Цетиризин має високу ступінь блокади гістамінових рецепторів, оскільки через 4 год вона становить 95%, а через 24 год залишається на достатньо високому рівні і дорівнює 57%, що дає змогу надійно використовувати його 1 раз на добу. Крім того, цетиризин має низький обсяг розподілу в тканинах (0,56 л/кг маси тіла), який максимально наближений до оптимального (0,6 л/кг маси тіла), що визнає його високу ефективність та безпеку [2, 3, 88].

Останніми роками виявлені структурні особливості молекули цетиризину. Так, деякі АГП існують у формі цвіттер-іону (акривастин, цетиризин, левокабастин, фексофенадин). Цвіттер-іон (біполярний іон; нім. *zwitter* – гібрид) – це молекула, яка, будучи загалом електро-нейтральною, в своїй структурі має частини, що несуть як негативний, так і позитивний заряди, локалізовані на різних, в тому числі протилежно розташованих, атомах. Така хімічна форма препарату впливає на його фармакокінетичні властивості, що й було показано для цетиризину. Оскільки цвіттер-іони є поверхнево-активними речовинами, то дана властивість забезпечує цетиризину мінімальний обсяг розподілу і мінімальну внутрішньоклітинну концентрацію [44].

Слід також відмітити, що крім селективної блокади H_1 -рецепторів цетиризин пригнічує вивільнення ейкозаноїдів зі стовбурових клітин і макрофагів, знижує експресію молекул адгезії ICAM-1, селектину Р, зменшує клітинну інфільтрацію в ранній і пізній фазах алергічної реакції, уповільнює продукцію простагландинів і лейкотрієнів, що наділяє цетиризин протизапальними та антилейкотрієновими властивостями. Цетиризин зменшує активність ядерного фактора капа-В (NF- κ B, nuclear factor- κ B), причому переважно в шкірі. Це саме той фактор транскрипції, який після стимуляції H_1 -рецептора NF- κ B звільняється від інгібітора (i- κ B), активується і проникає в ядро клітини, стимулює утворення медіаторів запалення: білкових молекул адгезії і прозапальних цитокінів, що виділяються клітинами, в тому числі макрофагами й еозинофілами. Так, у дослідженнях було показано інгібування пізньої стадії алергічної відповіді цетиризином в дозі 20 мг (гальмування міграції еозинофілів, нейтрофілів і базофілів) протягом 12 год після внутрішньошкірного введення алергену [44, 88].

Серед алергологів, оториноларингологів, дерматологів України і лікарів інших спеціальностей найбільш популярним препаратом цетиризину є Цетрин виробництва компанії Др. Редді'с. Так, за даними дослідницької компанії Фармстандарт, останніми роками саме Цетрин є тим таблетованим АГП, який найчастіше використовується в Україні. Важливо, що Цетрин має власну доказову базу і тривалий досвід широкого медичного застосування (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queyrah.cfm>; search for Dr. Reddy's). За офіційними даними FDA, Цетрин має доведену клінічну еквівалентність оригінальному препарату цетиризину (<http://www.drreddys.com/germany.aspx>; <http://www.drreddys.com/united-kingdom.aspx>). Крім того, цетиризин виробництва компанії Др. Редді'с поставляється в США і країни ЄС, в тому числі у Великобританію і Німеччину, що додатково підкреслює його ефективність та безпеку.

ЕГКС мають вкрай важливе значення в терапії хворих на АР. Вони виявляють високу протизапальну активність, яка пов'язана з їхньою інгібуючою дією на клітини запалення та їхні медіатори, зниженням проникності мікросудин, збільшенням синтезу протизапальних білків, зниженням числа еозинофілів, гальмуванням продукції IgE. Ці препарати також знижують чутливість рецепторів слизової оболонки носа до гістаміну і механічних подразників, тобто вони впливають і на неспецифічну назальну гіперреактивність. В залежності від тяжкості клінічних

проявів АР та наявності алергічного кон'юнктивіту ГКС призначають місцево у вигляді назальних спреїв та очних крапель, значно рідше – всередину (системно).

Традиційно в терапії хворих на АР застосовують ЕГКС, оскільки їх ефективність і достатня безпека доведені в багатьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях [59, 93]. Використання ЕГКС забезпечує виражені протизапальні ефекти безпосередньо на слизових оболонках носа, очей і бронхів при мінімальних системних проявах. Топічні ГКС при призначенні хворим на АР чинять виражений терапевтичний ефект, зменшуючи як закладеність носа, так і свербіння, чхання, ринорею. В даний час для лікування пацієнтів з АР використовують сучасні топічні ГКС, що містять мометазону фураат, флютиказону пропіонат або фураат, рідше – беклометазону дипропіонат і будесонід. Сучасні місцеві форми ГКС високоефективні і зумовлюють мінімальні небажані ефекти, проте їх з обережністю слід призначати хворим з імуносупресією, тяжкими бактеріальними, грибковими і вірусними (герпетичними) інфекціями.

До одних з найбільш високоефективних і безпечних топічних ГКС, які можна застосовувати вже з 2-річного віку, відносять мометазону фураат, що є основою препарату Флікс, спреї назальний, який представляє в Україні компанія Дельта Медікел. Необхідно підкреслити, що даний препарат має доведену терапевтичну еквівалентність щодо оригінального мометазону фураату. Діюча речовина препарату належить до синтетичних нефторованих ГКС для місцевого застосування в лікуванні хворих на АР (Флікс, спреї назальний, суспензія). ЕГКС Флікс випускається у формі дозованого водного аерозолу. Найбільша серед ЕГКС кінцева в'язкість забезпечує його тривалу експозицію у вогнищі запалення, препарат не стікає по задній стінці глотки, не витікає з носа, діє протягом 24 год. Мометазону фураат, що є діючою речовиною препарату, має найбільш виражену серед ГКС протизапальну дію, впливаючи на ранню та пізню фази алергічної запальної відповіді. Препарат діє швидко. Його ефект проявляється вже через 7–12 год після прийому першої дози з досягненням максимального ефекту на 2-гу добу (табл. 2), що вигідно відрізняє його від інших топічних ГКС для назального застосування [9, 60, 62]. Окрім ефективного усунення всіх основних симптомів АР препарат усуває також очні симптоми [16, 56].

Мометазону фураат має високу селективність та афінність до ГКС-рецепторів слизових оболонок дихальних шляхів [9, 85], а також відмінну, як для ЕГКС, переносимість і найвищий ступінь безпеки (табл. 3). Вкрай низька біодоступність (<0,1%) обумовлює відсутність системної дії навіть при 20-разовому збільшенні дози [9, 87]. Так, рівень кортизолу плазми

Таблиця 2. Початок дії ЕГКС (M.D. Drannan et al., 1996)

ЕГКС	Початок дії
Мометазону фураат	Зменшення симптомів у 25% хворих вже через 7–12 год, у 50% – через 35 год
Флютиказону пропіонат	Деяке покращення через 12 год, максимальна дія – через декілька днів
Беклометазону дипропіонат	Через 3 дні
Будесонід	Деяке покращення через 24 год, максимальна дія – через 3–7 днів
Тріамцинолону ацетонід	Деяке покращення через 12 год, максимальна дія – через декілька днів

Таблиця 3. Фармакологічні властивості ГКС [9, 85]

ГКС	Афінність до ГКС-рецепторів	Біодоступність
Мометазону фураат	1235	<0,1%
Флютиказону пропіонат	813	<1,8%
Будесонід	258	11%
Тріамцинолону ацетонід	164	23%
Дексаметазон	100	>80%

при використанні мометазону фуurato навіть в дозі 4000 мкг відповідає такому при прийомі плацебо [9].

Згідно з даними E.J. Schenkel et al. [80] та P.H. Ratner et al. [66], тривале (понад 12 міс) застосування мометазону фуurato не знижує темпи росту дітей, що визначає можливість застосування препарату у них починаючи з 2 років. Також встановлено, що після 12-місячного лікування мометазону фуurato не виникало ознак атрофії слизової оболонки носа, а лікування ним, навпаки, сприяло нормалізації її гістологічної картини. Крім того, за результатами цитологічного дослідження, при лікуванні мометазону фуurato частота виявлення клітин запалення (еозинофіли) в біоптатах знижується в 3 рази [9]. Позитивний вплив мометазону фуurato на стан слизової оболонки носа підтверджується й іншими дослідженнями [58, 94].

Мометазону фуорат є одним з найбільш вивчених ЕГКС, оскільки на даний час існує понад 300 науково-дослідних робіт, які доводять його клінічну ефективність та безпеку з рівнем доказовості ІА [60, 62]. Завдяки цьому мометазону фуорат внесено до переліку ЕГКС, рекомендованих до терапії пацієнтів з АР як міжнародними, так і адаптованими вітчизняними клінічними документами, а також оновленого відповідно до наказу МОЗ України від 26.04.2018 р. № 803 переліку лікарських засобів, що пройшли державну реєстрацію.

Системні ГКС, але коротким курсом, можуть вимушено призначатися хворим перорально лише при тяжкому перебігу АР. Не рекомендується внутрішньом'язове їх введення і особливо введення під слизову оболонку носа унаслідок виражених побічних ефектів і синдрому відміни, ускладнень з боку очей, зниження чутливості стероїдних рецепторів, що обмежує надалі ефективність топічних ГКС.

При вираженій закладеності носа у хворих на АР може виникати необхідність в застосуванні **назальних деконгестантів** (судинозвужувальних препаратів), що є стимуляторами α -адренорецепторів. Найчастіше при цьому призначають похідні імідазоліну, до яких відносять оксиметазолін, ксилометазолін та нафазолін. Інтраназальні деконгестанти діють швидше і більш ефективні, ніж пероральні, але тривалість лікування цими препаратами при АР не повинна перевищувати 3–5 днів, оскільки вони здатні спричинювати розвиток медикаментозного риніту, синдром рикошету та інші побічні ефекти, серед яких артеріальна гіпертензія, серцебиття, тахікардія, головний біль, занепокоєння, сухість і подразнення слизових оболонок, нудота. Але при цьому слід зазначити, що безпека та ефективність застосування будь-яких сучасних назальних деконгестантів залежить в першу чергу від комплаєнсу. А ось надійна профілактика побічних реакцій і ефекту рикошету гарантована за умови застосування препаратів з коротким латентним періодом і тривалою дією, наприклад, оксиметазоліну [43]. При цьому обов'язково слід нагадати про проблему допоміжних речовин у складі відповідних лікарських засобів.

Вже досить давно було з'ясовано, що препаратами вибору в терапії пацієнтів з АР мають бути засоби без консервантів, серед яких частіше використовується хлорид бензалконію. Так, в одному досить масштабному дослідженні (307 пацієнтів з ринітом), в якому оцінювали застосування 3 засобів (оксиметазолін + консерванти, оксиметазолін без консервантів та ксилометазолін + консерванти), найкраща переносимість виявилася у оксиметазоліну 0,05% без консервантів (за критеріями «відчуття сухості слизових оболонок носа» і «відчуття печіння») [30]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що використання консервантів, зокрема бензалконію хлориду, в назальних краплях і спреях призводить до змін слизової оболонки носа і може бути причиною таких небажаних явищ, як ціліотоксичний ефект (пошкодження війок миготливого епітелію) та зниження мукоциліарного транспорту [97].

Тому у випадках, які потребують дотримання максимально високих стандартів безпеки застосування деконгестантів, обґрунтовано застосування препарату оксиметазоліну без консерванту (Називін® Сенситив). Називін Сенситив, на відміну

від інших препаратів оксиметазоліну, не містить бензалконію хлорид. Крім цієї переваги він має ще одну: система доставки препарату, тобто конструкція улаковки спрею, забезпечує його стерильність завдяки спеціальній pompі, посрібленій спіралі з бактерицидними властивостями та системі фільтрів. Так, усі ці елементи усувають необхідність застосування будь-яких хімічних консервантів. Отже, Називін® Сенситив виявляє одночасно швидкий і тривалий деконгестивний ефект (до 12 год) без ризику небажаних побічних дій, тобто без ціліотоксичного ефекту та зниження мукоциліарного кліренсу. Крім того, пацієнтам з вираженою закладеністю носа для її усунення доцільно призначати гіпертонічні сольові розчини (наприклад, Хьюмер 050 гіпертонічний).

Антагоністи лейкотрієнів є перспективними препаратами як в монотерапії АР, так і в комбінації з H_1 -блокаторами, проте досвід їх застосування в Україні ще відносно невеликий і стосується перш за все пацієнтів з сезонним АР, тому дане питання потребує подальшого вивчення [11, 93].

Важливе значення має питання вибору тактики лікування у хворих на АР в залежності від ступеня його тяжкості, так званий ступінчастий підхід до терапії (рис. 3). На 1-му ступені (при легкому перебігу захворювання) застосовують неседативні АГП, кромоглікат натрію місцево, інтраназальні деконгестанти. На 2-й і 3-й ступенях (при перебігу хвороби середньої тяжкості або тяжкому) також використовують неседативні АГП, інтраназальні деконгестанти і додатково призначають в середніх або високих дозах ЕГКС. Загострення АР потребує посилення протиалергічної терапії (парентеральні форми АГП, високі дози ЕГКС, системні ГКС, деконгестанти).

Останніми роками експерти провідних світових медичних організацій (International Primary Care Respiratory Group, British Society for Allergy and Clinical Immunology, American Academy of Allergy Asthma and Immunology) пропонують практикуючим лікарям використання лише тих заходів та підходів, які мають доведену ефективність і безпеку. Їх призначення також повинні враховувати ступінь тяжкості клінічного перебігу АР. Так, при легкому і середньотяжкому перебігу АР ЕГКС є першою лінією терапії, а при тяжкому ступені АР вони стають другою лінією терапії (рівень доказовості А). АГП II покоління рідше спричинюють седатцію та іншу побічну дію, ніж препарати I покоління (рівень доказовості А). Засобами першої або другої лінії терапії можуть бути інтраназальні АГП, але вони поступаються за ефективністю ЕГКС (рівень доказовості А). Інтраназальний кромолін безпечний при АР, але не має використовуватися як засіб першої лінії терапії, оскільки значно менше впливає на симптоми АР, ніж ЕГКС (рівень доказовості С). Симптоми хронічної закладеності носа та ринореї можуть бути зменшені та усунені за допомогою назальних сольових іригацій у вигляді моно- або комбінованої терапії (рівень доказовості В). Елімінаційні заходи при цілорічному АР з гіперчутливістю до побутових алергенів не продемонстрували високої ефективності (рівень доказовості А). Виключення з харчового раціону дітей високоалергенних продуктів та використання у житлових приміщеннях систем фільтрації повітря не продемонструвало переконливих доказів щодо профілактики розвитку АР в дитячому віці (рівень доказовості В).

Оперативне лікування хворих на АР може використовуватися лише як додатковий метод і лише за показаннями

Легкий інтермітуючий	Легкий інтермітуючий. Середньотяжкий/тяжкий інтермітуючий	Легкий персистуючий	Середньотяжкий/тяжкий персистуючий
Антилейкотрієнові препарати			
ЕГКС (ендоназальні глюкокортикостероїди)			
Елімінаційна терапія			
Пероральні неседативні H_1 -блокатори			
Ендоназальні деконгестанти			
Імунотерапія			

Рис. 3. Ступінчастий підхід до терапії пацієнта з АР (ARIA-2017)

у частини хворих. Воно проводиться у випадку неможливості досягнення ремісії захворювання і відновлення носового дихання консервативними методами, незворотній гіпертрофії носових раковин, наявності аномалій порожнини носа, патології навколоносових пазух (кісти, хронічний гнійний процес тощо), які неможливо усунути іншими методами лікування.

Прогноз при ЛАР

Можлива еволюція ЛАР була проаналізована колективом авторів на чолі з Rondon C. [17, 69]. Метою даного дослідження стало проспективне оцінювання природної еволюції ЛАР, потенціалу його конверсії до АР з системною atopією та розвитку БА впродовж протягом 10 років. Так, після 10-річного періоду значна частина пацієнтів з ЛАР зазнала клінічно значущого посилення симптомів риніту, втрати алергичної толерантності, збільшення обсягу фармакотерапії, зниження якості життя, меншою мірою – розвитку астми. Це погіршення стало значним після 5 років і прогресувало продовж наступних 5 років.

Так, через 5 років спостереження погіршення перебігу риніту було виявлено у 26,2% осіб з посиленням персистенції симптоматики та її тяжкості, а також формуванням кон'юнктивіту та БА. Частота розвитку системної atopії при цьому була відзначена як у пацієнтів з ЛАР, так і в осіб з контрольної групи (9,7 проти 7,8% випадків). У 5 (3%) пацієнтів перехід ЛАР в системну atopію відбувся після 10 років спостереження. Авторами був зроблений висновок про те, що для ЛАР характерні відносно низький рівень розвитку системної atopії, природна еволюція до погіршення перебігу та те, що ЛАР є суттєвим фактором ризику розвитку БА.

Висновки

До основних лікарських засобів, що застосовують в фармакотерапії пацієнтів з АР, відносять топічні/ЕГКС та неседативні АГП II покоління, які можна розглядати як високоефективні засоби I-го ряду і лікування якими можна доповнювати призначенням назальних сольових розчинів та деконгестантів. Незважаючи на те, що при ЛАР відсутні прояви системної atopії, в літературі є дані про позитивні результати застосування комбінації топічних ГКС з неседативними АГП системної дії. Ефективність інгібіторів лейкотрієнових рецепторів в лікуванні пацієнтів з ЛАР вивчена недостатньо. Найближчим часом слід очікувати нових повідомлень про ефективність використання АСІТ у пацієнтів з ЛАР.

Незважаючи на те, що думки про існування поняття ЛАР розходяться, ціла низка фахівців визнають, що слід розширити визначення локальної продукції IgE в органах-мішенях, оскільки це має допомогти розібратися в цьому складному фенотипі алергічного запалення. Хронічний поліпозний риносинусит також пов'язують з локальною продукцією sIgE в слизовій оболонці носа [39, 90]. На жаль, НІПТ ще не отримав широкого поширення в практиці українських лікарів, а визначення рівнів загального та sIgE в назальному слизу проводиться в основному з метою наукових досліджень, що, безумовно, значною мірою ускладнює або взагалі унеможливує діагностику ЛАР.

Досі не з'ясовано також, чи є ЛАР унікальним клінічним фенотипом АР, чи початковою стадією класичного фенотипу АР. Висловлюють мало підкріплені фактичними даними припущення, що ЛАР – лише прояв легкої форми АР, яка добре відповідає на фармакотерапію. Не зрозуміло, який прогноз трансформування ЛАР в системну atopію та БА. Всі ці питання потребують уточнення в багатоцентричних епідеміологічних дослідженнях, які необхідно провести в різних географічних регіонах.

Таким чином, ЛАР має подібні симптоми з класичним АР, що диктує необхідність проведення диференційної діагностики між ними, а своєчасне встановлення правильного діагнозу є основою призначення пацієнту оптимальних методів лікування його захворювання.

Список літератури

1. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. Алергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика. Лечащий врач. 2013. № 4. № 5.
2. Гушин И.С. Цетиризин – эталон H1- антигистаминного средства. М., 2008.
3. Зайков С.В. Антигистаминные препараты: сьогодення та майбутнє. Здоров'я України. 2017. № 9 (406). С. 54.
4. Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Стандарты диагностики и лечения аллергического ринита. Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. 2015. Спецвып. № 2. С. 32–38.
5. Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Различные клинические формы одной болезни: аллергический ринит, конъюнктивит, отит. Здоров'я України. 2016. Тематичний номер. № 1 (33). С. 34–36.
6. Мачарадзе Д.Ш. Алергический ринит: клиника, терапия. Лечащий врач. 2017. № 10.
7. Недельська С.М. Ентопія, або локальний алергічний риніт у дітей: стандарти діагностики та принципи лікування. Здоров'я України. 2018. Тематичний номер «Педіатрія». № 2 (45). С. 33.
8. Ненашева Н.М. Локальный аллергический ринит: миф или реальность? Алергология и иммунология. 2013. № 1. С. 8–14.
9. Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии: Львов: Медицина свиту, 2008. 108 с.
10. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). Allergy. 2008. Vol. 63, Suppl 86. P. 8–160.

11-98: список літератури знаходиться в редакції

ЛОКАЛЬНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ КАК ОТДЕЛЬНЫЙ ФЕНОТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ:

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.В. Катиллов, А.П. Гришило

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Центр аллергических заболеваний ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

Резюме

Рассмотрены современное состояние проблемы локального аллергического ринита, его этиологии, механизмов развития, клинических особенностей, современных подходов к его диагностике, дифференциальной диагностике, а также современные методы терапии пациентов с локальным аллергическим ринитом.

Ключевые слова: локальный аллергический ринит, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, прогноз.

LOCAL ALLERGIC RHINITIS AS A SEPARATE PHENOTYPE OF DISEASE: CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT

S.V. Zaikov, P.V. Gryshylo, A.V. Katilov, A.P. Gryshylo

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Center of Allergic Diseases of SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine»

Abstract

The modern condition of the problem of local allergic rhinitis, its etiology, development mechanisms, clinical features, modern approaches to its diagnosis, differential diagnosis, as well as modern methods of therapy for patients with local allergic rhinitis are considered.

Key words: local allergic rhinitis, etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment, prognosis.

Флікс ^{Flix}

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ *

ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ *

ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ *

Спрей назальний, суспензія
Мометазону фуорату 50 мкг



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:

- гострого та загострення хронічного риносинуситу
- алергічного риніту з 2-х років

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ

- сезонного алергічного риніту

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

ФЛІКС • спреї назальні, суспензії 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) • **Склад:** діюча речовина: mometasone; 1 доза містить: 51,8 мкг мометазону фуорату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуорату. **Лікарська форма.** Спреї назальні, суспензії. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01AD09. **Фармакологічні властивості.** Мометазону фуорат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуорату виявляється в дозах, при яких не виникає системних ефектів. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність невилікуваної локалізованої інфекції з ураженням слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травми носа. **Побічні ефекти.** Під час клінічних досліджень відзначалися головний біль (8%), носові кровотечі (8%), фарингіт (4%), відчуття печіння та подразнення (по 2%), виразкові зміни (1%) тощо. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморозувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г – 2 роки; для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. **Умови відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб: Флікс. Спреї назальні, суспензії 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1. Виробник: «АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї ве Тіджарет А. Ш.», Туреччина. Заявник: «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Р.П. МОЗ України: №UA/13463/01/01 від 19.05.2014. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування.

Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.FLIX.18.11.01.

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA* №H150/01/UA.
Виробник «Лабораторіє УРГО», Франція. Є протипоказання.

«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.