

В.І. Попович

Попович Василь Іванович — доктор медичних наук, професор кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Алергічний риніт: сучасні підходи до діагностики та лікування

Нежить — універсальний симптом, зумовлений запальним процесом у верхніх дихальних шляхах, який включає набряк слизової оболонки, утруднення носового дихання і наявність патологічних виділень (ринорея, чи постназальне затікання). Сьогодні для визначення захворювань, які супроводжуються синдромом нежитю, використовують нещодавно введenu в Україні Міжнародну класифікацію первинної медичної допомоги ICD-10-E (Міністерство охорони здоров'я України, 2018). Вона включає декілька блоків, пов'язаних з ураженням тієї чи іншої системи або органа, зокрема патологія дихальної системи позначається індексом «R». Найтипovіші скарги представлені в зеленій зоні цієї класифікації. Для ураження верхніх дихальних шляхів характерні такі симптоми, як чхання, закладеність носа, інші симптоми з боку носа чи синусів. Якщо ці симптоми супроводжуються підвищенням температури тіла — зазвичай це свідчить про інфекційне запалення, якщо ні — слід вважати, що у пацієнта наявний запальний процес неінфекційної патології (алергічний риніт). Таким чином, ця класифікація дозволяє досить легко провести первинний диференційний діагноз між інфекційною та неінфекційною патологією.

Під індексом R75 позначений синусит — гострий або хронічний. Нагадаємо, що, згідно із сучасними уявленнями, запалення відбувається у слизовій оболонці носа та приносних пазух (риносинусит).

Етіопатогенез

Алергічний риніт (АР) і гострий риносинусит (ГР) мають спільні механізми етіопатогенезу і схожу симптоматику. Мультифакторний етіопатогенез цих захворювань пов'язаний із генетичною схильністю, випадковими факторами, коморбідною патологією, наприклад цукровим діабетом, іншими обмінними порушеннями, артеріальною гіпертензією (застосування антигіпертензивних препаратів може супроводжуватися побічною дією щодо слизової оболонки дихальних шляхів). Можлива роль як зовнішніх факторів середовища (мікро- та макроекологічне оточення), так і внутрішніх факторів (функція остіомеатального комплексу, яка зв'язана з анатомією носової порожнини). Поєднання будь-яких факторів у різних комбінаціях так чи інакше формує схильність до захворювань, коли ж на фоні схильності додаються реалізуючі фактори — розвивається та чи інша патологія. Коли алергенне навантаження як реалізуючий фактор нашаровується на фоні схильності — розвивається АР. При інфекційному запаленні, яке найчастіше спричинене дією вірусів, розвивається ГР.

При АР в основі запалення слизової оболонки носа та приносних пазух полягає імуноглобулін Е-залежна реакція. Механізм цієї реакції полягає у продукуванні антитіл, які ведуть себе агресивно відносно потенційного антигену, і на поверхні слизової оболонки розігрується імунологічний конфлікт — реакція антиген — антитіло. Фактично це є відправною точкою щодо формування захворювання. Механізм розвитку ГР полягає у пошкодженні епітелію внаслідок впливу вірусної інфекції. Коли мова йде про ГР або АР, постає питання щодо впливу гістаміну як одного з основних факторів, що формують запальний процес. Але цей механізм при зазначених захворюваннях різний. При АР відбувається постійний синтез *de novo* великої кількості гістаміну, пов'язаний із імунологічним конфліктом на поверхні слизової оболонки. При ГР відбувається вивільнення преформованого гістаміну при руйнуванні клітин назального епітелію. Таким чином, при ГР гістамін не відіграє

значної патогенетичної ролі, оскільки дуже швидко нейтралізується тканинами.

Другим важливим патогенетичним механізмом при ГР та АР є синтез ейкозаноїдів, пов'язаний із метаболізмом арахідонової кислоти. Щодо останнього при АР та інфекційному ГР механізми досить схожі, але є певні пріоритети у реалізації того чи іншого напрямку метаболізму арахідонової кислоти. Так, при ГР арахідонова кислота метаболізується переважно циклооксигеназним шляхом, в результаті якого синтезується велика кількість простагландинів, які формують певну запальну відповідь. При АР метаболізм арахідонової кислоти відбувається переважно через активацію ліпооксигеназного шляху з формуванням великої кількості лейкотрієнів, що накладає певний відбиток на особливості алергічної запальної відповіді. Але ці механізми взаємопов'язані і наявні при обох захворюваннях.

Клінічні симптоми і встановлення діагнозу

Клінічні симптоми ГР і АР універсальні та зумовлені комплексом дії тих чи інших медіаторів. У виникненні основних симптомів — порушення носового дихання (гостра чи хронічна закладеність носа), виділення з носа (ринорея), свербіж у носі чи в очах, чхання — провідну роль відіграють гістамін, простагландини, лейкотрієни, але баланс цих медіаторів запалення при зазначених захворюваннях різний.

Таким чином, АР і ГР — різні захворювання, але їх об'єднують певні спільні ланки формування, тому за клінічними проявами ці захворювання досить схожі. Але існують і певні відмінності. Тому, згідно з сучасними рекомендаціями, діагностику цих захворювань здійснюють на підставі аналізу типових клінічних симптомів.

Встановлення первинного клінічного діагнозу «алергічний риніт» абсолютно реальне без додаткового діагностичного тестування, тобто встановити вірогідний діагноз цього захворювання без підтвердження алерготестуванням достатньо для того, щоб призначити відповідне лікування. Якихось патогномонічних симптомів риніту немає, але комплекс типових симптомів визначає специфіку захворювання, й інтерпретація цих симптомів залежить від варіанта ураження верхніх дихальних шляхів.

Диференційна діагностика захворювань, які супроводжуються нежитем

Необхідно проводити диференційний діагноз між захворюваннями з подібною симптоматикою, які супроводжуються синдромом нежитю. Насамперед АР слід диференціювати з ГР. Для ГР характерний зв'язок із вірусною інфекцією, відчуття розпирання чи біль у ділянці обличчя, й насамперед, підвищення температури тіла. Медикаментозний (рикошетний) риніт спричинений надмірним застосуванням деконгестантів, тому за наявності в анамнезі пацієнта факту їх застосування протягом >7–8 днів, існує така ймовірність. Вазомоторний риніт пов'язаний із вазомоторними розладами в носовій порожнині, які переважно є наслідком порушення її архітектоніки (викривлення носової перегородки, інші аномалії). Вазомоторний риніт у вагітних досить часто загострюється у зв'язку із системним набряком слизової оболонки в період вагітності, й тому досить часто асоціюється саме з АР. Крім того, як вище зазначено, можлива побічна дія антигіпертензивних засобів, особливо в осіб старшого віку. До препаратів, які викликають синдром назальної обструкції чи ринорею, відносять, насамперед, блокатори кальцієвих каналів, блокатори

β- та α-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального фактора.

Класифікація

Згідно з консенсусним документом ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), при тривалості симптомів ≤ 4 днів протягом тижня або ≤ 4 тиж протягом року має місце інтермітуючий, >4 днів протягом тижня або >4 тиж протягом року — персистуючий АР (Brożek J.L. et al., 2017). Також використовують термін «сезонний» і «цілорічний» риніт, які певною мірою є аналогами інтермітуючого та персистуючого АР і теж мають право на використання, аби полегшити інтерпретування результатів попередніх досліджень.

Крім термінів виникнення, АР поділяють за ступенем тяжкості клінічних проявів. Так, легкий АР незначною мірою, АР середньої тяжкості та тяжкий — суттєво впливають на якість життя пацієнта. Відповідно у лікуванні ці пацієнти потребуватимуть індивідуалізованого підходу, тобто диференційованої фармакотерапії.

Лікування

Згідно з сучасними рекомендаціями, лікування при АР призначають емпірично, за даними доказової медицини з урахуванням основних етіопатогенетичних ланок захворювання. Комплексна обґрунтована терапія як при інтермітуючому, так і при персистуючому риніті, потребує впливу на основні компоненти етіопатогенезу, насамперед впливу на алергени. З цієї метою застосовують або елімінаційну іригаційну терапію на слизову оболонку, або специфічну імунотерапію причинними алергенами. Фактично специфічна імунотерапія певною мірою є етіотропним лікуванням. Набряк слизової оболонки потребує протизапального, алергічне запалення — протизапального, порушення реології секрету — відповідно мукоактивного впливу. Алергенспецифічна імунотерапія — сфера професійної діяльності лікарів-алергологів. Лікарі первинної ланки, отоларингологи можуть контролювати її проведення, стежити за станом здоров'я пацієнта і за наявності якихось динамічних змін повторно консультувати ся зі спеціалістом-алергологом.

Щодо інших симптомів, таких як набряк, запалення, порушення реології секрету, застосовують топічні кортикостероїди з доведеною ефективністю.

Основна мета лікування при АР — контроль симптомів алергічного запалення, досягнення такого стану пацієнта, при якому симптомів або немає, або вони не є обтяжливими, бажано при здоровій або майже здоровій слизовій оболонці. Головним фактором, що визначає ефективність терапії та прогноз захворювання, є адекватність призначеного лікування саме алергічного запалення, оскільки для нього характерне підвищення судинної проникності, утворення слизу, вазодилатація — тобто всі ті механізми, які призводять до набряку слизової оболонки та закладеності носа. Саме вони є точками найбільшого впливу топічних кортикостероїдів.

Кортикостероїди — група лікарських препаратів із потужною антиалергічною, протинабряковою та протизапальною дією, яка реалізується через зв'язування діючої молекули зі стероїдними рецепторами на різних клітинах. Ефект кортикостероїдів реалізується через гальмування синтезу більшості протизапальних цитокінів, до яких відносяться простагландини, фактор некрозу пухлини-альфа і низка інших цитокінів, які формують алергічне запалення. Кортикостероїди значно знижують активність клітин, що беруть участь у розвитку запалення, інгібують секрецію медіаторів еозинофілами і посилюють їх апоптоз. У клінічній практиці досить широко застосовують препарати кортикостероїдів I та II покоління. Препарати I покоління (гідрокортизон, преднізолон) зумовлюють потужний антиалергічний вплив, але мають низку негативних ефектів, які обмежують їх застосування. Насамперед вони дуже швидко всмоктуються через слизову оболонку і зумовлюють значний системний вплив. Це призводить до швидкого виснаження надниркових залоз, формування синдрому відміни. Також препарати цієї групи впливають на орган зору при місцевому застосуванні у формі внутрішньоносних аплікацій або ін'єкцій. Синтетичні аналоги природних кортикостероїдів (дексаметазон) певною мірою позбавлені цього негативного впливу на орган зору, але також досить активно всмоктуються в системний кровотік і ма-

ють дуже значний системний вплив. Тому кортикостероїди I та II покоління доцільно застосовувати переважно для надання невідкладної допомоги.

Чим вища біодоступність, тим вища системна активність глюкокортикоїдних препаратів і відповідно — вищий ризик системних побічних ефектів. Тому зусилля фармацевтів були спрямовані на збереження високої ефективності глюкокортикоїдів, з одного боку, і зменшення їхньої біодоступності — з іншого. Таким чином синтезовані нові молекули на основі дексаметазону — беклометазон та будесонід, біодоступність яких порівняно з дексаметазоном значно менша, але також досить велика (44 та 31% у бекламетазону та будесоніду відповідно).

«Якщо ви можете місцево лікувати 50 грам хворого органа, то зовсім неелегантно лікувати решту 69 750 грамів здорових тканин», — дуже влучна фраза німецького лікаря Нільса Мігінда (Niels Mygind) щодо лікування кортикостероїдами.

Все це зумовлює доцільність застосування сучасних інтраназальних кортикостероїдів, зокрема мометазону фуорату, молекула якого «працює» лише на рівні слизової оболонки без вираженого системного впливу на макроорганізм (системна біодоступність — $<0,1\%$). Інтраназальний мометазону фуорат має дуже виражений вплив на типові симптоми алергічного запалення — чхання, ринорею, закладеність та свербіж у носі, а також вплив на очні симптоми, які досить часто супроводжують АР. Встановлено, що терапія мометазону фуоратом протягом 1-го року знижує кількість еозинофілів у слизовій оболонці практично у 3 рази.

Дія інтраназальних кортикостероїдів забезпечується насамперед завдяки ліпофільній структурі; у слизовій оболонці створюється висока концентрація лікарського засобу, інакше кажучи він не змивається назальним слизом. При вираженій закладеності носа терапію рекомендується розпочинати саме з інтраназальних кортикостероїдів, оскільки стосовно такого симптому, як закладеність носа, ці препарати показали найвищу ефективність порівняно з іншими протиприродними препаратами.

Тривалість застосування інтраназальних кортикостероїдів становить 1–2 міс при інтермітуючому та до 10–12 міс — при персистуючому перебігу АР. Мометазону фуорат довів свою ефективність і безпеку в плацебо-контрольованих дослідженнях при тривалому застосуванні. Терапевтичний індекс, який відображає співвідношення ефективності та безпеки, є максимальним для мометазону фуорату, що дуже вигідно виділяє його порівняно з іншими молекулами для лікування пацієнтів з АР.

Лікуючи пацієнтів з АР, слід орієнтуватися на критерії ефективності та очікувані терапевтичні результати. До безпосередніх критеріїв ефективності відносять усунення/значне зменшення проявів АР — закладеності, виділень з носу, свербіж, чхання, відновлення функції нюху, покращення якості життя хворих. Відтермінований ефект полягає в тому, що адекватне лікування АР є превентивною мірою щодо запобігання трансформації АР у бронхіальну астму, що забезпечує тривале застосування топічних кортикостероїдів. Ще одним критерієм є недопущення розвитку нових захворювань/ускладнень (насамперед медикаментозного риніту). Іншою проблемою неконтрольованого АР є розвиток полісенсibilізації та розвитку алергії до лікарських засобів, часто — грибкові ураження.

Таким чином, адекватне лікування пацієнтів з АР забезпечує повний адекватний контроль над захворюванням і профілактику його трансформації у інші, тяжчі форми.

Список використаної літератури

Міністерство охорони здоров'я України (2018) Наказ МОЗ України від 04.01.2018 р. № 13 «Про деякі питання застосування Україномовного варіанта Міжнародної класифікації первинної медичної допомоги (<http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04012018--13-pro-dejaki-pitanja-zastosuvannya-ukrainomovno-variantu-mizhnarodnoi-klasifikacii-pervinnoi-medichnoi-dopomogiicpc-2-e>).

Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. (2017) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J. Allergy Clin. Immunol., 140(4): 950–958.

□

Одержано 08.06.2018
4-11-САН-АМГ-0618

Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Які етіопатогенетичні механізми полягають в основі запалення слизової оболонки носа та приносівих пазух?

- імуноглобулін Е-залежна реакція
- пошкодження епітелію внаслідок впливу вірусної інфекції
- пошкодження епітелію внаслідок впливу бактеріальної інфекції
- постійний синтез *de novo* великої кількості гістаміну, пов'язаний з імунологічним конфліктом на поверхні слизової оболонки
- вивільнення преформованого гістаміну при руйнуванні клітин назального епітелію
- метаболізм арахідонової кислоти переважно циклооксигеназним шляхом, в результаті чого синтезується велика кількість простагландинів, які формують певну запальну відповідь
- метаболізм арахідонової кислоти переважно через активацію ліпоксигеназного шляху з формуванням великої кількості лейкотрієнів, що накладає певний відбиток на особливості алергічної запальної відповіді

2. Які медіатори запалення зумовлюють клінічні симптоми ГР і АР?

- гістамін
- серотонін
- простагландини
- ацетилхолін
- лейкотрієни

3. Які основні симптоми АР?

- підвищення температури тіла
- порушення носового дихання (гостра чи хронічна закладеність носа)
- виділення з носа (ринорея)
- головний біль
- свербіж у носі чи в очах
- кашель
- чхання
- задишка

4. З якими захворюваннями, подібними за симптоматикою до АР, слід проводити диференційний діагноз?

- ГР
- медикаментозний риніт

- вазомоторний риніт
- з усіма вищенаведеними

5. При якій тривалості симптомів наявний інтермітуючий АР?

- ≤ 4 днів протягом тижня або ≤ 4 тиж протягом року
- > 4 днів протягом тижня або > 4 тиж протягом року
- ≤ 4 міс протягом року
- > 4 міс протягом року

6. При якій тривалості симптомів наявний персистуючий АР?

- ≤ 4 днів протягом тижня або ≤ 4 тиж протягом року
- > 4 днів протягом тижня або > 4 тиж протягом року
- ≤ 4 міс протягом року
- > 4 міс протягом року

7. Лікування при АР призначають:

- без додаткового діагностичного алерготестування
- тільки після підтвердження діагнозу алерготестуванням
- емпірично, з урахуванням основних етіопатогенетичних ланок захворювання

8. Які переваги застосування інтраназальних кортикостероїдів порівняно із системними кортикостероїдами?

- виражений системний вплив на макроорганізм
- вплив на рівні слизової оболонки
- низька системна біодоступність

9. Системна біодоступність мометазону фууроату становить:

- 44%
- 31%
- 10%
- $< 1\%$
- $< 0,1\%$

10. До критеріїв ефективності лікування при АР відносять:

- усунення/значне зменшення вираженості проявів АР
- запобігання трансформації АР у бронхіальну астму
- недопущення розвитку нових захворювань/ускладнень
- усі вищенаведені

Для отримання сертифіката дайте відповідь на тестові запитання в режимі *on-line* на сайті журналу www.umj.com.ua або надішліть ксерокопію сторінок з відповідями разом з контактною інформацією за адресою: 01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

КОНТАКТНІ ДАНІ:

ПІБ _____

Поштова адреса: індекс _____

область _____

район _____

місто _____

вулиця _____

будинок _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____