

# СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

## NEW WAYS OF TREATING PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS

Джимшелейшвили Н.П.  
Овчинников А.Ю.  
Мирошниченко Н.А.

Dzhimshelishvili NP  
Ovchinnikov AYu  
Miroshnichenko NA

ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А. И. Евдокимова» Минздрава России

Moscow State University  
of Medicine and Dentistry  
n.a. A.I. Evdokimov

Выбор схемы лечения круглогодичного аллергического ринита на сегодняшний день зачастую является весьма неуспешным. В настоящее время АР характеризуется ранним началом, нередко непрерывно рецидивирующим течением и резистентностью к противоаллергической терапии. Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, предполагающей воздействие на сложный воспалительный ответ, а не только на симптомы аллергии.

**Цель** — отразить важность современного подхода к терапии больных с круглогодичным аллергическим ринитом.

**Материалы и методы.** Для анализа нами было принято решение провести сравнительное исследование между монотерапией топическими глюкокортикостероидами и комбинированной терапией, состоящей из топических глюкокортикостероидов совместно с интраназальными антигистаминными препаратами.

**Результаты.** Исследование показало, что у больных с круглогодичным аллергическим ринитом использование комбинированных препаратов топических глюкокортикостероидов с антигистаминными препаратами может быть эффективным и значительно улучшать качество жизни таких больных.

**Ключевые слова:** аллергия, аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, мометазон, азеластин.

Selecting the proper treatment of perennial allergic rhinitis (PAR) today is often unsuccessful. At present, PAR is characterized by the early beginning, quite often continuously relapsing course and resistance to antiallergic therapy. Study of the mechanisms of the course of the disease creates a basis for the rational therapy that assumes impact on the composite inflammatory response, not only on allergy symptoms.

**Aim** — to reflect the importance of a modern approach to treatment of patients with perennial allergic rhinitis.

**Materials and methods.** For analysis we decided to conduct a comparative study of monotherapy with topical glucocorticosteroids and combined therapy consisting of topical glucocorticosteroids together with intranasal antihistamine medications.

**Results.** The research showed that the use of the combined therapy with topical glucocorticosteroids and intranasal antihistamine medications can be effective in patients with perennial allergic rhinitis, considerably improving the quality of life.

**Keywords:** allergy, allergic rhinitis, intranasal glucocorticosteroids, mometasone, azelastine.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Круглогодичный аллергический ринит является часто встречаемой патологией и представляет собой хроническое иммуноглобулин Е-опосредованное респираторное заболевание, которое может влиять на качество жизни больного. Лечение должно быть назначено в зависимости от возраста и тяжести сим-

птомов. Круглогодичный аллергический ринит (КАР) представляет собой IgE-опосредованное заболевание, развивающееся в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа и проявляющееся зудом, чиханием, заложенностью носа и выделениями из него. Оптимальное лечение включает избегание аллергенов и адекватную фармакотерапию. КАР относится

к широко распространенным заболеваниям. Так, в европейских странах во взрослой популяции показатели распространенности АР колеблются от 5,9% во Франции до 29% в Великобритании. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, также показали высокую распространенность КАР. В зависимости от региона, возраста и пола больных диапазон колебаний показателей составил от 5% до 24% [1]. У пациентов с КАР часто выявляются сопутствующие заболевания полости носа и околоносовых пазух, а также аллергические заболевания и их осложнения: бактериальные синуситы, полипы околоносовых пазух, аллергический конъюнктивит, острый и хронический средний отит, евстахиит, снижение слуха (развитие тугоухости по кондуктивному или смешанному типу). Круглогодичный аллергический ринит является фактором риска развития бронхиальной астмы. Однако важность своевременной диагностики и лечения этого заболевания нередко недооценивается как врачами, так и пациентами, что приводит к ухудшению состоянию больного и прогрессированию обоих заболеваний [2]. Результаты многочисленных исследований показали, что у пациентов с аллергическим ринитом в организме постоянно присутствует минимальное персистирующее воспаление (minimal persistent inflammation), характеризующееся инфильтрацией тканей, воспалительными клетками (нейтрофилы и эозинофилы), а также активацией молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules — ICAM-1). Эти белковые молекулы располагаются на клеточной мембране фибробластов, эндотелиоцитов, тканевых макрофагов, дендритных клеток и служат для механического взаимодействия клеток между собой. ICAM частично представлены на наружной поверхности мембраны, однако их запас обычно накапливается в везикулах внутри клетки. При развитии иммунных реакций на внедрение инородного агента ICAM из везикул доставляются на наружную поверхность клеточной мембраны, число их увеличивается, активность ICAM-1 возрастает, за счет чего обеспечивается более высокая способность клеток к миграции и адгезии. На сегодняшний день установлено, что важнейшую роль в развитии и поддержании аллергической патологии играет такой медиатор, как гистамин. Этот биогенный амин накапливается в тучных клетках и базофилах в виде гранул, а под влиянием определенных факторов высвобождается из них. В качестве основных факторов, способствующих дегрануляции гистамина, выступают



Рисунок 1. Алгоритм лечения аллергического ринита.

иммунологические механизмы, а также влияние физических раздражителей, анафилотоксинов, прочих эндо- и экзогенных гистаминолибераторов [3].

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Варианты фармакологического лечения аллергического ринита включают в себя интраназальные кортикостероиды, пероральные и интраназальные антигистаминные препараты, деконгестанты, интраназальный кромолин, интраназальные антихолинэргические и антагонисты лейкотриеновых рецепторов [4]. Ниже представлен ступенчатый алгоритм лечения (рисунок 1), основанный на степени выраженности симптомов круглогодичного аллергического ринита.

Также для удобства представлена схема лечения круглогодичного аллергического ринита, основанная на наличии симптомов (таблица 1).

На основании данных, представленных выше, можно говорить о том, что наиболее оптимальным и эффективным методом лечения круглогодичного аллергического ринита являются интраназальные глюкокортикостероиды — как при монотерапии, так и при комбинации с антигистаминными препаратами, а также специфическая иммунотерапия.

**Интраназальные кортикостероиды.** Интраназальные кортикостероиды являются основой лечения аллергического ринита. Они действуют за счет уменьшения притока воспалительных клеток и подавляют высвобождение цитокинов, тем самым снижая воспаление слизистой оболочки носа. Начало их действия может быть меньше, чем через 30 минут после применения, хотя пик терапевтического эффекта может проявляться от нескольких часов до нескольких суток. Максимальная эффективность, как правило, отмечается после двух/четырёхнедельного курса использования интраназальных глюкокортикостероидов [5].

Лечение	Симптомы			
	Ринорея	Чихание	Слезотечение	Зуд в носоглотке
Интраназальные кортикостероиды (ГКС)	✓	✓	✓	✓
Оральные и интраназальные антигистаминные препараты	✓	✓		✓
Комбинированная терапия ГКС с антигистаминными препаратами	✓	✓	✓	✓
Интраназальный кромолин	✓	✓		✓
Оральные и интраназальные деконгестанты	✓			
Интраназальные антихолинергические препараты интраназальные	✓			
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	✓	✓	✓	
Специфическая иммунотерапия	✓	✓	✓	✓

Таблица 1. Симптом-ассоциированное лечение КАР

Однако не все глюкокортикостероиды доступны для лечения с учетом возрастных ограничений, беременности, наличия побочных действий и противопоказаний при применении совместно с другими лекарственными препаратами. Так, в США разработана шкала оценки возможных рисков для плода из-за применения лекарственных средств [6], которая включает следующие категории.

- Категория А — надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности и нет данных о риске во втором и третьем последующих триместрах.

- Категория В — исследования на животных не выявили рисков отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было.

- Категория С — исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск.

- Категория D — получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск.

- Категория N — данное лекарство еще не классифицировано FDA.

- Категория X — выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного лекарства средства на плод человека и, таким образом, риски для плода от данного лекарства превышает возможную пользу для беременной женщины.

Но в данной шкале (таблица 2) также указан и минимальный возраст пациента, с которого возможно применение лекарственных препаратов.

Самые распространенные побочными эффектами интраназальных кортикостероидов — першение в горле, носовое кровотечение, жжение, сухость и заложенность носа. Несмотря на обеспокоенность по поводу возможных системных побочных эффектов, включая подавление гипоталамо-гипофизарной системы, эти эффекты не были выявлены в фармакологических исследованиях у современных интраназальных глюкокортикостероидов.

**Оральные антигистаминные препараты.** Гистамин — это биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного

типа. Мишенями одного из главных медиаторов аллергических поражений являются гладкая мускулатура, кровеносные сосуды, некоторые экзокринные железы, лейкоциты, результатом поражения которых являются симптомы аллергического ринита. Антигистаминные препараты первого поколения, в том числе и димедрол, могут вызвать седативный эффект, усталость и ухудшение психического состояния. Эти побочные эффекты возникают, потому что вышеуказанные препараты легче преодолевают гематоэнцефалический барьер, чем антигистаминные препараты второго поколения [7]. К антигистаминным препаратам второго поколения относятся лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, фексофенадин, биластин. Данные препараты имеют более сложную химическую структуру, что уменьшает возможность их перемещения через гематоэнцефалический барьер, снижая риск развития побочных действий на центральную нервную систему.

**Интраназальные антигистаминные препараты.** По сравнению с оральными антигистаминными препаратами интраназальные имеют преимущество: они обеспечивают более высокую концентрацию препарата в целевой зоне, приводя к меньшему количеству побочных действий, и начинают действовать меньше чем через 15 минут. К интраназальным антигистаминным препаратам относятся азеластин и олопатадин. По своему действию они превосходят оральные антигистаминные препараты, купируя назальные и глазные симптомы КАР быстрее и эффективнее. Побочные действия включают в себя горькое послевкусие, головную боль, раздражение слизистой носа, носовое кровотечение [8].

**Оральные и интраназальные деконгестанты.** Снижают заложенность носа, связанную с аллергическим ринитом, воздействуя на адренорецепторы, что вызывает сужение сосудов в слизистой оболочке носа, уменьшая воспаление, отечность. Наиболее рас-

Type of therapy	FDA pregnancy category	Minimum age of use	Mechanism/onset of action
<b>Intranasal corticosteroids</b>			
Beclometasone	C	4 years	Decrease the influx of inflammatory cells and inhibit the release of cytokines; onset of action is less than 30 minutes
Budesonide	B	6 years	
Ciclesonid	C	6 years	
Flunisolide	C	6 years	
Fluticasone furoate	C	2 years	
Mometasone	C	2 years	
Triamcinolone acetonide	C	2 years	
<b>Oral antihistamines</b>			
Cetirizine	B	6 months	Block histamine H1 receptors; onset of action is 15 to 30 minutes
Desloratadine	C	6 months	
Fexofenadine	C	2 years	
Loratadine	B	2 years	
<b>Combination intranasal corticosteroid and antihistamine</b>			
Azelastine/fluticasone	C	6 years	See intranasal corticosteroids and intranasal antihistamines
/mometasone	C	6 years	
<b>Intranasal antihistamines</b>			
Azelastine	C	5 years	Block H1 receptors; onset of action is 15 minutes
<b>Oral decongestants</b>			
Pseudoephedrine	C	2 years (usually not started until 4 years)	Vasoconstriction; onset of action is 15 to 30 minutes
<b>Intranasal cromolyns</b>			
Cromolyn	B	2 years	Inhibits histamine release
<b>Intranasal anticholinergics</b>			
Ipratropium	B	5 years	Block acetylcholine receptors; onset of action is 15 minutes
<b>Leukotriene receptor antagonists</b>			
Montelukast	B	6 months	Block leukotriene receptors; onset of action is 2 hours
<b>Immunotherapy</b>			
Sublingual Grastek (timothy grass pollen extract, cross reactive with 6 other grass pollens)	B	5 years	Not well understood, believed to shift immune response from IgE mediated to IgG mediated
Sublingual Oralairs (5-grass pollen extract)	B	10 years	
Sublingual Ragwitek (short ragweed pollen extract)	C	18 years	
Subcutaneous allergen extracts: several tree, grass, weed pollens; cat and dog dander; dust mites; certain molds; and cockroaches; administered by a physician	Should not be initiated during pregnancy; maintenance therapy in considered safe	Has not been established; usually 5 years so that the child is old enough to cooperate	
NOTE: Treatments are listed approximate order of preference. FDA = U. S. Food and Drug Administration; NA = not available.			

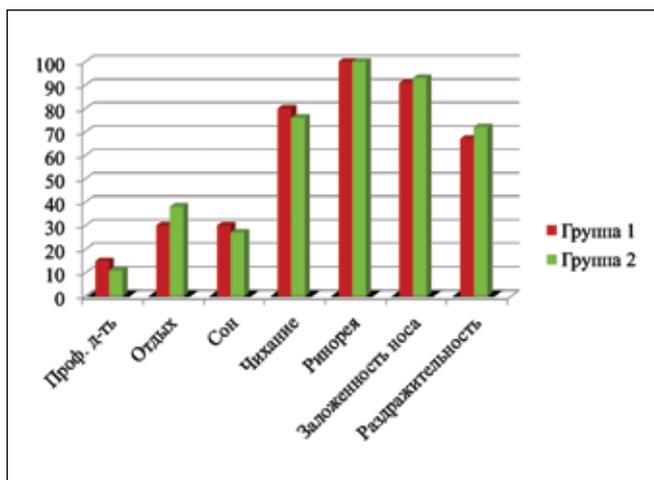
Таблица 2. Краткие характеристики по лечению КАР

пространенными сосудосуживающими препаратами являются фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин, тетризолин, псевдоэфедрин. Общие побочные эффекты интраназальных деконгестантов — чихание и сухость слизистой оболочки носа, заложенность носа. Использовать их более 3—5 дней обычно не рекомендуется, так как у больных может развиваться медикаментозный ринит. Оральные деконгестанты следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, глаукомой и заболеваниями щитовидной железы [9]. Эта группа препаратов может рассматриваться для краткосрочного использования у пациентов, при терапии с интраназальными кортикостероидами.

**Интраназальный кромолин.** Относится к стабилизаторам мембран тучных клеток, осуществляет торможение дегрануляции тучных клеток. Кромолин не считается препаратом первой линии терапии аллергического ринита, потому что он менее эффективен для купирования симптомов КАР, чем антигистаминные препараты и интраназальные кортикостероиды. Также способ применения кромолина (ингаляционно, с помощью соответствующего ингалятора — по 1 капсуле 2—4 раза (до 8) в день) крайне неудобен для пациентов, что вероятнее всего приведет к нарушению режима приема [10].

**Интраназальные антихолинергические препараты.** Хотя доказательств, подтверждающих использование интраназального введения ипратропия бромид (атровент) при средней и тяжелой степени тяжести аллергического ринита, нет, одно исследование показало, что он может купировать именно назальные симптомы, но в меньшей степени, чем интраназальные кортикостероиды. Побочные эффекты — сухость слизистой оболочки носа, носовое кровотечение и головная боль.

**Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.** Монтелукаст сопоставим с антигистаминными препаратами, но менее эффективен, чем интраназальные кортикостероиды. Но монтелукаст может быть особенно полезен при терапии аллергического ринита у пациентов с сопутствующими заболеваниями (такими как бронхиальная астма), потому что он уменьшает выраженность спазма гладкой мускулатуры, отек, миграцию эозинофилов и макрофагов, уменьшает секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный транспорт. Бронхолитическое действие

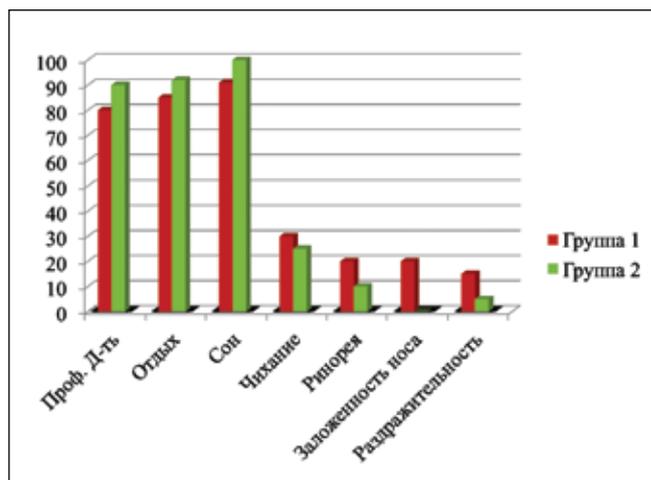


**Рисунок 2.** Графическое изображение оценки тяжести симптомов КАР перед лечением.

развивается в течение одного дня и продолжительно сохраняется [11].

**Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).** Метод АСИТ был разработан в 1911 году как эмпирический. До настоящего времени открываются его уникальные механизмы воздействия на иммунную систему. Со времени появления АСИТ накоплен огромный опыт ее клинического применения, совершенствуются аллерговакцины. Этот метод лечения состоит во введении в организм пациента возрастающих доз водно-солевого экстракта того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который отвечает за клинические проявления заболевания. Целью лечения является снижение чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена — специфическая гипосенсибилизация. Действие АСИТ охватывает собственно иммунологическую фазу и приводит к переключению иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, тормозит как раннюю, так и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции, угнетает клеточную картину аллергического воспаления и неспецифическую тканевую гиперреактивность [12].

На учебных базах кафедры оториноларингологии Московского медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова в 2016–2017 г. было проведено сравнительное исследование между монотерапией топическими глюкокортикостероидами и комбинированной терапией, состоящей из топических глюкокортикостероидов совместно с интраназальными антигистаминными препаратами. Под нашим наблюдением было 105 пациентов (у каждого получено добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании), которым был установлен диагноз «круглогодичный аллергический ринит». Всем больным для подтверждения диагноза выполнены кожные пробы. Из них 52 пациента использовали мометазон (группа 1), а 53 — мометазон в комбинации с азеластинном (группа 2). Группы составили комплаентные пациенты в возрасте от 18 до 55 лет. Женщин было 56, мужчин — 49. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основному диагнозу и сопутствующей пато-



**Рисунок 3.** Графическое изображение оценки тяжести симптомов КАР в конце лечения.

логии. Критерии исключения: беременные, пациенты с индивидуальной аллергической реакцией на глюкокортикостероиды, с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, иммунодефицит, ишемическая болезнь сердца, туберкулез, психические расстройства). Оценивалось состояние здоровья по опроснику, который выдавался пациентам на первичном и повторном (после курса лечения — по 2 дозы 2 раза в день в течение 1 месяца) визите у врача-оториноларинголога в амбулаторно-поликлинических условиях. Опросник включал следующие пункты: профессиональная деятельность, отдых, сон, чихание, заложенность носа, ринорея, раздражительность. Оценивалось состояние по 5-балльной шкале, где 1 — «не беспокоит», а 5 — «очень сильно беспокоит».

Результаты исследования указывают на выраженное преимущество мометазона в комбинации с азеластинном, что выразалось в уменьшении проявления симптомов уже на третий день использования препарата. Повышался уровень трудоспособности (как при профессиональной деятельности, так и во время отдыха). Оказывалось положительное влияние на психоэмоциональную сферу. Исследование показало более высокую эффективность мометазона в комбинации с азеластинном по всем вышеперечисленным показателям, из 53 пациентов у 50 комплаентность составила более 96%, а положительная динамика состояния — 100% (рисунок 2, 3).

## ■ ВЫВОДЫ

Круглогодичный аллергический ринит является важной медико-социальной проблемой. Его лечение требует комплексного подхода, учитывающего патогенез заболевания.

Лечение больных с круглогодичным аллергическим ринитом должно опираться на персонализированный подход к каждому пациенту, что, к сожалению, удается не всегда. Наше исследование показало, что у больных с круглогодичным аллергическим ринитом использование комбинированных препаратов топических глюкокортикостероидов с антигистаминными препаратами может быть эффективным и значительно улучшать качество жизни. ■

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):197—206.
2. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, Heubach CP, Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(5):e119—e125.
3. Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(3):397—409.
4. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT, Hopkins C. Allergic rhinitis in children [published correction appears in *BMJ.* 2014;(349):4923]. *BMJ.* 2014;(49):g4153.
5. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456—463.
6. Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician.* 2010;81(12):1440—1446.
7. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1282—1289.e10.
8. Jurado-Palomo J, Bobolea ID, Belver, González MT, et al. Treatment of allergic rhinitis: ARIA document, nasal lavage, antihistamines, cromones and vasoconstrictors. In: Gendeh BS, ed. *Otolaryngology.* New York, NY: In Tech; 2012:61—82.
9. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):1—12.
10. Price D, Shah S, Bhatia S, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(7):495—503.
11. Burks AW, Calderon MA, Casale T et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1288—96.e3.
12. Solelhac G, Charpin D. Management of allergic rhinitis. *F1000Prime Rep.* 2014;(6):94.

**Участие авторов**

Концепция и дизайн исследования: Овчинников А.Ю.

Сбор и обработка материала, написание текста: Джимшелейшвили Н.П.

Редактирование: Мирошниченко Н.А.

Конфликт интересов отсутствует.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Джимшелейшвили Н.П.** — аспирант кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, филиал №1 ГКБ им. Е.О.Мушина, врач-оториноларинголог.  
E-mail: npjent@gmail.com

**Овчинников А.Ю.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Мирошниченко Н.А.** — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова.  
E-mail: mirnino@yandex.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Dzhimshelishvili NP** — postgraduate student of the Otorhinolaryngology Department of MSUMD n. a. A.I. Evdokimov, Branch №1 of municipal clinical hospital n.a. E.O. Mukhin, otorhinolaryngologist.  
E-mail: npjent@gmail.com

**Ovchinnikov AYu** —PhD, Professor, head of the Otorhinolaryngology Department of MSUMD n.a. A. I. Evdokimov.  
E-mail: lorent1@mail.ru

**Miroshnichenko NA** — PhD, professor of the Otorhinolaryngology Department of MSUMD n.a. A.I. Evdokimov.  
E-mail: mirnino@yandex.ru

**Контактная информация**

**Джимшелейшвили Ната Паатовна**  
Адрес: Стрельбищенский пер., 11 кв. 58 ,  
Москва, Россия, 123317.  
E-mail: npjent@gmail.com  
Тел.: + 7 (916) 515 09 15.

**Contact information**

**Dzhimshelishvili Nata Paatovna**  
Address: 11 Strelbischenskiy per., ap. 58,  
Moscow, Russia, 123317.  
E-mail: npjent@gmail.com  
Тел.: + 7 (916) 515 09 15.