



О.С. Толох

О.С. Толох, завідувач 2-го пульмонологічного відділення,

Д.Т. Семотюк

КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний

лікувально-діагностичний центр»,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Алергічний і змішаний риніт: діагностика, природна еволюція і лікування Практичні рекомендації в період пандемії COVID-19

Хронічний риніт (ХР) поділяється на дві основні категорії: алергічний риніт (АР) і неалергічний риніт (НАР). Проте розмежування цих нозологій у частині випадків є умовним, оскільки від 30 до 50% пацієнтів з ХР можуть мати перехрест НАР і АР, що називається змішаним ринітом (ЗР). Упродовж останніх кількох років розкрито патофізіологічні механізми ЗР, АР і НАР. Клінічний анамнез і суб'єктивні симптоми можуть давати підказки для визначення категорії риніту, але для підтвердження рекомендовано проводити тести на алергію. Точна діагностика ХР охоплює як суб'єктивні (валідовані анкети), так і об'єктивні дослідження (назальне цитологічне дослідження, назальні провокаційні тести і біомаркери), які характеризують підтипи риніту.

Проте в реальній клінічній практиці в діагностиці ХР нерідко припускаються помилок, що призводить до встановлення неправильного діагнозу і надання невірних рекомендацій щодо лікування. Результатом цього є неправильна класифікація, спектр супутніх захворювань, у тому числі синусит, отит, кон'юнктивіт, евстахіїт, хронічний кашель, обструктивне апное сну, головний біль. Це часто погіршує якість життя, збільшує використання медичної допомоги та призводить до зайвого економічного навантаження.

До симптомів ХР належать закладеність носа, відчуття тиснення в ділянці пазух, свербіж (зазвичай це стосується носа, рота, очей або горла), опухлість повік, ринорея, постназальне затікання, чхання і кашель. Встановлення правильного діагнозу — це перший крок

до покращення медичного ведення. Тому чітке розмежування ХР на АР, НАР і ЗР потребує кращого розуміння різних фенотипів і ендотипів риніту.

Детальна класифікація ХР:

- сезонний АР (САР);
- цілорічний АР (ЦАР);
- неалергічний риніт з еозинофільним синдромом (НАРЕС);
- вазомоторний риніт (ідіопатичний або індукований подразником риніт) з тригерами і без них;
- локальний алергічний риніт (також відомий як ентопічний риніт);
- медикаментозно-індукований риніт (топічні назальні деконгестанти, оральні контрацептиви, нестероїдні протизапальні засоби, антигіпертензивні препарати, бета-блокатори);
- інфекційний риніт;
- професійний риніт.

Алергічний риніт

АР є поширеним захворюванням, на яке страждає приблизно 20% населення планети і яке може бути спровоковано сезонними алергенами, цілорічними алергенами або й тими й іншими. В атопічному марші АР найчастіше вперше маніфестує у віковій категорії тінейджерів (від 13 до 19 років). При САР симптоми можуть проявлятися навесні, влітку і на початку осені і спричинені алергічною чутливістю до пилку трав, дерев, бур'янів або цвілі. При ЦАР симптоми наявні впродовж усього року; спричинені пиловими кліщами,

шерстю домашніх тварин, тарганами чи цвілью. У патогенез АР залучено кілька типів ефекторних клітин, цитокинів і біоактивних медіаторів, які сприяють формуванню запального процесу, що зумовлює розвиток двофазної запальної реакції і клінічно характеризується як негайна (рання) і пізньофазова симптоматика. Пацієнти в більшості випадків мають генетичну схильність до розвитку АР з гіперпродукцією специфічного імуноглобуліну Е (sIgE) до причинного алергену (наприклад, пилок трави), який зв'язує високоспоріднені рецептори IgE на опасистих клітинах і базофілах.

Рання фаза клінічної відповіді настає після активації раніше сенсibiliзованих опасистих клітин внаслідок впливу конкретного алергену, в результаті чого вивільняються попередньо сформовані й новоутворені біоактивні медіатори. Вони зв'язуються з рецепторами кровоносних судин, що призводить до фізіологічних змін, які проявляються закладеністю носа, ринореєю або постназальним затіканням, чханням та свербіжем. Зазвичай **пізня фаза** розвивається через 4–8 год після впливу алергенів і спричинює клітинну міграцію й активацію лімфоцитів, еозинофілів і базофілів, які виділяють цитокини і хемотаксичні фактори, внаслідок чого розвиваються додаткові прозапальні зміни, що проявляються постійною закладеністю носа, передньою і задньою ринореєю, стомлюваністю і нездужанням.

Неалергічний риніт

Діагноз НАР встановлюють після отримання негативних результатів тестування шкіри або серологічного дослідження на sIgE до аероалергенів. Пацієнти з НАР часто мають такі самі симптоми, як і пацієнти з АР, але менше скаржаться на чхання і свербіж, а більше — на посилення закладеності носа, ринорею, головний біль. Тригерами для пацієнтів з НАР найчастіше є подразники (сигаретний дим, парфуми й інші сильні запахи, засоби гігієни), зміни погоди (барометричний тиск, температура). Проте багато пацієнтів з НАР не в змозі визначити конкретні тригери.

Хоча НАР охоплює багато підтипів риніту, найпоширенішою формою є вазомоторний риніт (ВМР). Терміни ВМР і НАР зазвичай використовують взаємозамінно, оскільки консенсусне визначення ще не узгоджене через недостатність розуміння основних механізмів розвитку і відсутність об'єктивних діагностичних біомаркерів цих станів. Проте кілька нещодавніх досліджень припускають, що до патофізіологічного механізму ВМР причетні нейрогенні шляхи, що призводить до гіперхолінергічної відповіді.

Стимуляція перехідного потенціалу іонних кальцієвих каналів у носі неспецифічними факторами довілля, такими як температура, механічні, осмотичні або хімічні речовини, зумовлює активацію назальних аферентних нервових волокон, що призводить до їх деполяризації з вивільненням нейропептидів (речовина Р, нейрокінін А, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну). Крім цього, сигналізація через центральну нервову систему призводить до низки еферентних реакцій (тобто проявляються залозисті й/або судинні відповіді, такі як ринорея і закладеність носа відповідно). Додаткові назальні симптоми можуть спричинюватись місцевим вивільненням нейропептидів, до них належать свербіж, кашель і біль у ділянці синусів.

Змішаний риніт

Виділяють ще одну частину пацієнтів, які мають симптоми ХР, що погіршуються у відповідь як на алергічні, так і на неалергічні тригери. Такий риніт називають змішаним (ЗР). Ця третя категорія ХР досить поширена, її частота коливається від 35 до 50%. Національною робочою групою класифікації риніту (National Rhinitis Classification Task Force — NRCTF) проведено ретроспективний аналіз-опитування щодо поширеності ХР.

В алергологічній практиці частка пацієнтів з «чистим» АР становить 43%, «чистим» НАР — 23%, а зі ЗР — 34%. Подальше дослідження, в якому брали участь 3 398 пацієнтів із ХР, виявило, що >90% пацієнтів із САР повідомляли про симптоми у відповідь на щонайменше один неалергічний тригер. Зміни температури (71,4%), тютюновий дим (60,8%), парфуми (56,4%) і засоби гігієни (37,9%) були найчастішими причинами симптомів. Це свідчить про те, що ЗР є загальною клінічною картиною. Незважаючи на те, що ЗР має характеристики, схожі на АР, у його розвитку беруть участь нейрогенні механічні шляхи, що пояснює підвищену чутливість пацієнтів зі ЗР до неспецифічних подразників і знижену відповідь на ліки, наприклад, антигістамінні препарати (АГП) II покоління і назальні кортикостероїди (КС).

Діагностика

Виділення різних фенотипів ХР може бути складним, оскільки їх клінічна симптоматика може бути схожою. Розуміння тонких відмінностей між ними дає змогу вибрати точніший діагностичний підхід, а це забезпечує кращий контроль симптомів і якість життя. Bernstein J.A. і співавт. у 2012 р. повідомили, що коли для діагностики осіб з ХР використовували об'єктивне опитування з урахуванням індексу подразника, майже 25% пацієнтів з раніше встановленим діагнозом АР були перекласифіковані у ЗР через високе загальне подразнювальне навантаження.

Перекласифікація з АР в ЗР виявила, що в пацієнтів зі ЗР спостерігали частіші й важчі симптоми, а також більшу частоту діагностованої бронхіальної астми (БА). Таким чином, хоча клінічні симптоми, такі як закладеність носа, ринорея, чхання або постназальне затікання, у фенотипів АР і ЗР можуть співпадати, інші характеристики, такі як тригери, реакція на лікування і поширеність супутніх захворювань (синуситу й астми) часто суттєво відрізняються.

Ретельний аналіз історії захворювання і уважний об'єктивний огляд є основою повного аналізу, що може підказати, який фенотип ХР може мати пацієнт. Основна увага під час обстеження повинна бути зосереджена не лише на огляді слизової носа, але й ротоглотки, очей, вух, шиї, легень і шкіри.

Класичні об'єктивні дані, що свідчать про САР:

- «алергічні блискавки» (темні кола під очима, пов'язані з розширенням судин або венозним застоєм);
- «алергічний салют», або наявність горизонтальної складки на нижній половині носа, що зумовлено вторним витиранням вгору кінчика носа долонею;
- дихання ротом;
- кон'юнктивіт;
- набрякла, бліда, пориста слизова оболонка носа.

Крім того, АР часто асоціюється з іншими коморбідними алергічними станами, такими як БА, atopічний дерматит і харчова алергія. Фіброоптична ендоскопія

носа забезпечує найкращу візуалізацію інтраназальних структур, але це більш інвазивне обстеження не завжди доступне чи необхідне.

Багато пацієнтів з ХР, особливо ЗР і НАР, мають знижений нюх і іноді спотворений смак. Стійка відсутність нюху після належного лікування може свідчити про наявність носових поліпів, які часто візуалізуються під час огляду носа, якщо вони випинають уперед, але їх можна легко пропустити, якщо вони не ростуть спереду або пролабують. Також у пацієнтів зі ЗР і НАР спостерігають тріск у вухах і відчуття тиснення через дисфункцію євстахієвої труби, що проявляється втягуванням барабаних перетинок, зумовленим збільшенням негативного тиску в середньому вусі. Таким чином, ці відмінності часто дають змогу визначити фенотип риніту.

У дослідженні під керівництвом Di Lorenzo, використовуючи різні діагностичні параметри, оцінювали 1 511 дорослих пацієнтів з ХР і встановили, що в пацієнтів з АР вираженіші симптоми чхання, назального свербіжу і рецидивного кон'юнктивіту. Порівняно з пацієнтами з НАР, хворі на АР мали вищий вміст еозинофілів у назальних мазках, вищі пікові показники носового вдиху, вищу кількість еозинофілів у крові і вищі показники за шкалою назальних симптомів.

Пацієнти з АР часто мають чітку сімейну історію алергії і, якщо в них спостерігають симптоми при контакті з котями і собаками, як правило, за допомогою шкірних або специфічних серологічних тестів на IgE виявляють сенсibilізацію до цих тварин. На противагу цьому, пацієнти з НАР були старшими, серед них переважали жінки з вираженою закладеністю носа і задньою ринореєю, а також частішими епізодами рецидивних головних болей і нюхової дисфункції. Ці відмінності узагальнені в таблиці 1.

Проте діагностика, яка базується лише на клінічних характеристиках, може бути затруднена через перехрест підтипів риніту. Тому для встановлення АР, НАР чи ЗР необхідне тестування для визначення сенсibilізації до аероалергенів. До поширених тригерів НАР належать фактори навколишнього середовища (сухе холодне повітря, вологість повітря, барометричний тиск), подразники у повітрі, у тому числі запахи й випаровування (одеколони, парфуми, засоби гігієни, сигаретний дим, автомобільні вихлопи), деякі ліки (бета-блокатори, аспірин та інші нестероїдні протизапальні засоби), дієтичні фактори (гостра їжа, алкоголь), сексуальне збудження, фізичні навантаження, сильні емоції чи стрес, коливання рівнів гормонів.

Тестів, які би були специфічними для діагностики НАР, налічується небагато. У пацієнтів з НАР порушений трансдукційний шлях нюху, що призводить до патологічних змін у нюхових рецепторах або слизовій оболонці, роблячи їх сприйнятливими до тригерів-подразників. У дослідженнях для ідентифікації відчуття запаху використовують тест UPSIT (Sensonics International Test). UPSIT – це добре перевірений і надійний тест, у якому використовують мікрокапсульовані пахучі речовини для нюхання. Він визначає індекс абсолютної дисфункції (тобто аносмію – повну втрату нюху, виражену, помірну, легку гіпосмію, нормосмію), а також відносну дисфункцію. Набута

Таблиця 1. Відмінні особливості АР і НАР

НАР	АР
Пізня поява симптомів, частіше після 20 років	Зазвичай маніфестує в дитинстві
Відсутній сімейний анамнез алергії	Переконалива сімейна історія atopії (астма, риніт і atopічний дерматит)
Частіше в жінок	Однаково часто в жінок і чоловіків
Цілорічні симптоми з дуже малою сезонною варіацією *	Найчастіше сезонне загострення симптомів
Широкий спектр подразників	Аероалергенні тригери
Негативні шкірні тести з аероалергенами й/або тести на сироваткові sIgE	Позитивні шкірні тести з аероалергенами й/або сироваткові тести на IgE
Симптоми: закладеність носа, постназальне затікання з кашлем або без нього, нечасті очні скарги, мінімальний свербіж	Симптоми: закладеність носа, чхання, ринорея, свербіж в носі, кон'юнктивіт, свербіж очей
Об'єктивний огляд (більш змінний): слизова оболонка носа може бути нормальною зі збільшеною кількістю прозорих водянистих виділень, еритематозною або атрофічною	Об'єктивний огляд: слизова оболонка носа набрякла, бліда і пориста. Алергічні блискавки (темні кола під очима)

Примітка: * У разі НАР пацієнти часто засвідчують сезонне погіршення симптомів через вплив аероалергенних тригерів (тобто пилюку дерев і амброзії). Ці сезонні зміни пов'язані не з пилюкою, а швидше зі змінами погоди (температури, вологості, барометричного тиску), що спричинює гостре погіршення цілорічних симптомів.

аносмія найчастіше пов'язана з ураженням нервових шляхів при вірусних інфекціях. Яскравим прикладом такого патологічного стану є аносмія при SARS-CoV-2-інфекції.

Для покращення оцінки клінічного контролю ХР запропоновано проводити його тест-оцінку – Rhinitis Control Assessment Test (RCAT). Питання цього анкетування подано в таблиці 2. Цей простий, стандартизований опитувальник є корисним інструментом, який допоможе лікарям виявити пацієнтів з неконтрольованим ХР, полегшити вибір лікування й оцінити особливості перебігу захворювання. Що вищий сумарний бал тесту, то кращий контроль ХР (діапазон балів від 6 до 30; бал нижчий 21 свідчить про недостатній контроль хвороби). Клінічно значимими вважають зміни, оцінені щонайменше у 3 бали.

За допомогою ще однієї анкети, розробленої Bernstein і співавт., можна спробувати класифікувати ХР. Метою цього опитувальника є визначення індексу подразника (ІІQ). Анкета складається з 21-позиційного опитування. В одному дослідженні за участю 656 пацієнтів 404 мали встановлений лікарем діагноз АР (61,5%). Використання опитувальника ІІQ дало змогу змінити діагноз: 129 хворих мали ЗР (19,7%), 123 – НАР (18,8%).

На основі кількісного показника ІІQ пацієнти можуть бути класифіковані у чотири окремі групи:

- пацієнти з діагнозом АР або ЗР і низьким показником ІІQ були перекласифіковані як такі, що мають низький тягар АР;
- пацієнти з діагнозом АР або ЗР і високим показником ІІQ були перекласифіковані як такі, що мають високий тягар АР;

Таблиця 2. Анкета-оцінювання риніту (RCAT)

	Ніколи (5)	Рідко (4)	Іноді (3)	Часто (2)	Надзвичайно часто (1)
1. Протягом минулого тижня як часто виникала закладеність носа?					
2. Протягом минулого тижня як часто ви чхали?					
3. Протягом минулого тижня як часто у вас була сльозотеча?					
4. Протягом минулого тижня якою мірою ваші назальні або інші симптоми алергії заважали вашому сну?					
5. Протягом минулого тижня як часто ви уникали будь-яких заходів (наприклад, відвідування будинку, де є собака чи кішка, садівництво) через ваші назальні чи інші симптоми алергії?					
6. Протягом минулого тижня наскільки добре контролювалися назальні або інші симптоми алергії?					

- пацієнти з діагнозом НАР і низьким показником ПҚ були перекласифіковані як такі, що мають низький тягар НАР;
- пацієнти з діагнозом НАР і високим показником ПҚ були класифіковані як такі, що мають високий тягар НАР.

Ці дані свідчать, що пацієнти з АР зазнають значного навантаження з боку неалергічних тригерів, які не розпізнаються хворим чи лікуючим лікарем. Використання показника ПҚ дає змогу успішно перекласифікувати хворих з ХР в окремі підгрупи з унікальними клінічними відмінностями, які можуть вказувати на важчі фенотипи, ніж раніше визнані за допомогою сучасних способів діагностики. Цей орієнтований на пацієнта опитувальник є корисним інструментом, який допомагає виявити хворих із високим впливом різних подразників, що є особливо важливим, оскільки наразі немає стандартизованих списків неалергічних тригерів, які використовують для встановлення діагнозу ЗР.

Використання валідованих анкет-опитувальників дає змогу лікарю не лише уточнити характер і важкість ХР, але і вчасно внести корекцію у лікування. Особливо це стосується вибору між специфічною імунотерапією і фармакотерапією.

Алергічний риніт у період пандемії коронавірусної інфекції: складності діагностики й особливості терапії

У ці дні перед цивілізацією стоїть величезний виклик — боротьба з украй небезпечною інфекційною хворобою, спричиненою новим коронавірусом SARS-CoV-2. Остаточні підсумки цих складних часів з'являться ще нескоро, але вже тепер можна сказати, що ця пандемія вплине на хід історії не менше, ніж відомі пандемії чуми й іспанського грипу.

Пандемія COVID-19 у 2020 р. співпала з послідовними сезонами палінації дерев, злакових і бур'янів. На початку сезону пилкової алергії виникало багато питань щодо складності диференційної діагностики АР з проявами коронавірусної і інших вірусних інфекцій. Невідомим був взаємний вплив цих патологічних станів один на одного. У процесі спостереження за пацієнтами накопичувалося все більше даних, які виокремлювали особливості клінічних характеристик COVID-19, грипу, гострих респіраторних інфекцій, сезонного АР (ринокон'юнктиві). Деякі симптоми цих респіраторних патологій схожі,

проте кожне з цих захворювань має свої характерні риси, які дають змогу провести диференційну діагностику й обрати правильну тактику ведення пацієнта. Серед численних респіраторних і нереспіраторних симптомів (системний характер ураження) COVID-19 заслуговують на увагу зниження нюху і нежить.

Коронавіруси — велика родина РНК-умісних вірусів, які є збудниками зоонозних інфекцій і передаються між тваринами (коти-цівети, верблюди-дромадери та ін.) і людьми. Коронавіруси були вперше виділені в 1975 р., нині їх поділяють на 4 підродина (альфа, бета, дельта і гамма) і понад 30 видів, список яких постійно поповнюється. Причиною появи нових коронавірусів, які спричиняють тяжкі захворювання, є спонтанні мутації. Тому всі види коронавірусів потенційно можуть бути небезпечними для людей. На частку коронавірусів може припадати від 10 до 30% щорічних випадків гострих респіраторних вірусних інфекцій, які спричиняють у людей захворювання різного ступеня тяжкості: від легкої застуди до тяжких станів.

На початку пандемії було незрозуміло, чи розвивається тяжкий перебіг COVID-19 у пацієнтів, які страждають на алергічні хвороби, зокрема БА. Відповідно до теперішніх даних, основними клітинами-мішенями для коронавірусів є клітини альвеолярного епітелію, у цитоплазмі яких відбувається реплікація вірусу. Вірус спричинює підвищення проникності клітинних мембран і посилений транспорт рідини, багатої на альбумін, в інтерстиційну тканину легень і просвіт альвеол. При цьому руйнується сурфактант, що призводить до колапсу альвеол. У результаті різкого порушення газообміну розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). SARS-CoV-2 використовує ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2) як клітинний рецептор для проникнення в епітелій дихальних шляхів. Вища експресія ACE2 збільшує сприйнятливості до SARS-CoV, що показано в дослідженнях *in vitro*.

Проведені дослідження показали, що підвищення експресії гена ACE2, виявлене в курців, пацієнтів з діабетом і гіпертензією, зумовлює тяжкий перебіг COVID-19. Тоді як зниження експресії гена ACE2 в клітинах дихальних шляхів у пацієнтів з астмою й іншими алергічними хворобами дає підстави не розглядати алергічну патологію як фактор ризику розвитку COVID-19 і його тяжкого перебігу.

Концепція єдиного респіраторного тракту підтверджена численними доказами. Визначено виражену кореляцію між симптомами алергії з боку верхніх і нижніх відділів дихальних шляхів. Супутній неконтрольований АР може негативно впливати на перебіг БА, що може зумовити необхідність зміни тактики лікування АР.

У дослідженні D. Jackson, W. Busse показано, що експресія ACE2 в носовому епітелії дітей з алергічною сенсibilізацією й алергічною астмою знижена. Експресія ACE2 знижується в назальному й бронхіальному епітелії пацієнтів з алергією після провокації алергеном. Отримані дані, що експресія ACE2 була найнижчою в пацієнтів з високим рівнем алергічної сенсibilізації і БА. Важливо відзначити, що неатопічна астма не була пов'язана зі зниженням експресії ACE2.

Враховуючи те, що ACE2 є рецептором для SARS-CoV-2, отримані результати дають підстави припустити ймовірність нижчого ризику тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів з алергічними захворюваннями. Проте ця гіпотеза потребує додаткових досліджень для підтвердження чи заперечення.

Терапія АР

Мета лікування — досягнення повного контролю симптомів АР, запобігання прогресуванню симптомів, профілактика БА й розвитку ускладнень (медикаментозного риніту, синуситів, синдрому постназального затікання, середнього отиту, порушення сну, когнітивних функцій). Пандемія COVID-19 внесла свої корективи в повсякденне життя людей. Вимушена самоізоляція призвела до того, що внаслідок тривалого перебування вдома суттєво зменшився контакт пацієнтів з пиловими алергенами, проте збільшився контакт з домашніми алергенами (епідермальні алергени домашніх тварин, кліщі домашнього пилу). Носіння масок також зменшило експозицію пилових алергенів.

Для лікування АР сучасна доказова медицина пропонує:

- **Елімінацію причинно-значимого алергену.** Ступінь тяжкості і перебіг АР переважно визначаються концентрацією алергенів у довкіллі, тому елімінація алергенів сприяє не лише зменшенню вираженості симптомів АР, але і потреби в медикаментозному лікуванні. Усі можливі заходи щодо зменшення контакту з алергеном мають бути застосовані як перший крок у лікуванні АР. Особливу увагу необхідно приділити елімінаційним заходам у тих випадках, коли є вагомі обмеження для фармакотерапії (вагітні, жінки, що годують груддю, пацієнти з тяжкою супутньою патологією, спортсмени).
- **Фармакотерапію.**
- **Алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ)** — метод патогенетичного лікування IgE-опосередкованих алергічних захворювань, який дає змогу змінити перебіг хвороби. Ефективна АСІТ забезпечує зменшення або повне зникнення симптомів у період природної експозиції алергену. Після АСІТ зменшується тривалість хвороби, знижується потреба в медикаментах. АСІТ дає змогу запобігти розвитку БА або відтермінувати його, запобігти розширенню спектра сенсibilізації в пацієнта.
- **Освітні програми для пацієнтів.**

Фармакотерапія

У національному протоколі з АР (2016) і міжнародних клінічних рекомендаціях — документі BOO3 ARIA (Алергічний риніт і його вплив на астму) 2001–2020 рр. рекомендований принцип покрової терапії залежно від форми і ступеня тяжкості АР.

У разі легкого перебігу АР рекомендована монотерапія неседативними АГП II покоління або АГП місцевої дії, або препаратами кромоглікату, або антилейкотрієновими препаратами. У випадку середньотяжкого перебігу АР, а також за відсутності ефекту на першому кроці лікування призначають топічні інтраназальні КС (ІнКС). При неповному ефекті рекомендовано збільшити дозу ІнКС до максимально дозволеної.

У червні 2020 р. Michael C. Peters, Satria Sajuthi повідомили, що КС, які застосовують для лікування БА, можуть впливати на експресію генів ACE2 або TMPRSS2 у клітинах мокротиння. TMPRSS2 — це трансмембранна протеаза, яка модифікує шипоподібні білки (spike) деяких вірусів, у тому числі SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV і грипу А і В, для стимуляції вірусної інфекції та її поширення. Схоже збільшення експресії обох генів (ACE2 і TMPRSS2) в одних і тих самих підгрупах пацієнтів забезпечує механізм подвійного удару SARS-CoV-2-інфекції і захворюваності на COVID-19.

Проаналізовані дані щодо експресії генів ACE2 і TMPRSS2 у зразках індукованого мокротиння, а також проведено порівняння трьох груп пацієнтів: перша група — не застосовували інгаляційні КС; друга — застосовували низькі і середні дози інгаляційних КС і третя — застосовували високі дози інгаляційних КС. Під час аналізу даних засвідчено, що рівні експресії генів ACE2 і TMPRSS2 були суттєво нижчими в пацієнтів з БА, які застосовували інгаляційні КС, на відміну від пацієнтів, які таке лікування не отримували. Експресія генів ACE2 і TMPRSS2 опосередковує інфікування SARS-CoV-2 клітин легень пацієнта. Таким чином, отримані дані про зниження експресії генів ACE2 і TMPRSS2 при терапії інгаляційними КС дають змогу припустити, що застосування топічних КС не збільшує ризик зараження SARS-CoV-2, проте це питання потребує подальшого вивчення.

Підходи до лікування АР в період пандемії COVID-19

Алгоритм терапії АР будується залежно від інтенсивності симптомів, переважання окремих клінічних проявів риніту і рівня контролю захворювання. На сучасному етапі виділяють 5 класів терапевтичних препаратів, які узагальнені в таблиці 3.

ІнКС є найефективнішою групою препаратів у досягненні контролю АР. Вони мають виражений протизапальний ефект, оскільки впливають на всі медіатори алергічного запалення. ІнКС ефективні щодо всіх симптомів АР, що дає підстави вважати їх препаратами вибору у хворих з АР середньотяжкого і тяжкого перебігу, особливо у випадках переважання назальної обструкції.

Вимоги до сучасних ІнКС:

- швидкий розвиток ефекту і тривалість дії;
- вплив на максимальну кількість симптомів;
- безпека;
- відсутність системних побічних ефектів (низька біодоступність);
- мінімальний ризик розвитку місцевих побічних ефектів.

Таблиця 3. ARIA 2020: класифікація видів лікування АР

Клас препаратів	Фармакологічна група
T1	Неседативні H ₁ -гістаміноблокатори (пероральні, інтраназальні, очні), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, кромони (інтраназальні, очні)
T2	ІнКС
T3	ІнКС + інтраназальний азеластин
T4	Пероральні КС коротким курсом і як додаткове лікування
T5	Лікування у вузького спеціаліста, АСІТ

Однією з головних характеристик ІнКС є терапевтичний індекс — відношення загального балу ефективності до загального балу побічних ефектів. Незважаючи на те, що безпека і ефективність у численних дослідженнях доведені для всіх використовуваних ІнКС, системний аналіз даних дає змогу диференціювати препарати за клінічно важливими ознаками.

У проведеному аналізі максимальний терапевтичний індекс отримано для *мометазону фуurato* (ТІХ = 7), що свідчить про високу ефективність і низький потенціал розвитку побічних ефектів. Значиму роль для досягнення клінічного ефекту відіграє ліпофільність ІнКС. Висока ліпофільність забезпечує швидке проникнення препарату в слизову порожнину носа та досягнення КС-рецептора, що забезпечує розвиток клінічного ефекту впродовж мінімального проміжку часу. Крім цього, висока ліпофільність сприяє тривалому витримуванию лікарського засобу в слизовій оболонці носа, що дає змогу застосовувати препарат один раз на добу.

Мометазону фуurato має максимальну ліпофільність серед усіх ІнКС. На відміну від інших ІнКС, ця сполука володіє високою протизапальною активністю, обумовленою тропністю до епітелію слизової оболонки порожнини носа, а також хорошою розчинністю в назальному секреті, найшвидшим розвитком клінічного ефекту, який реєструється вже через 12 год від початку застосування. При цьому тривале призначення мометазону фуurato не супроводжується зниженням його протизапального ефекту.

На клітинному рівні мометазону фуurato гальмує вивільнення медіаторів запалення, підвищує продукцію ліпомодуліну — інгібітора фосфоліпази А. Фосфоліпаза А пригнічує вивільнення арахідонової кислоти і, відповідно, утворення продуктів її метаболізму — циклічних ендопероксидів, простагландинів. Ця сполука зменшує утворення запального ексудату і продукцію лімфокінів, гальмує міграцію макрофагів, пригнічує процеси інфільтрації та грануляції, зменшує запалення внаслідок зниження утворення субстанції хемотаксису (вплив на пізні реакції алергії), гальмує розвиток алергійної реакції негайного типу (обумовлено гальмуванням продукції метаболітів арахідонової кислоти і зниженням вивільнення з опасистих клітин медіаторів запалення), що зумовлює протизапальну, протинабрякову та мембраностабілізуючу дію.

Високий профіль безпеки мометазону фуurato забезпечує мінімальна системна й місцева побічна дія через найнижчу біодоступність серед ІнКС, яка становить 0,1%. Крім цього, встановлено, що мометазону фуurato

знижує експресію молекули ICAM-1, яка забезпечує адгезію вірусів до епітеліальної клітини, а також порушує претранскрипційні механізми в циклі розвитку вірусної інфекції. Відсутність змін ендогенної секреції кортизолу — вагомий критерій безпеки застосування мометазону фуurato, який відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи. Оптимальний профіль безпеки спрею мометазону фуurato пов'язаний з відсутністю розвитку атрофічних змін у слизовій оболонці порожнини носа і збереженням рухливості миготливого епітелію при застосуванні препарату.

ІнКС ефективні не лише щодо проявів АР, але і супутніх очних симптомів. Причинами виникнення очних симптомів при АР є прямий вплив алергенів на кон'юнктиву, а також рефлекторна реакція кон'юнктиви у відповідь на подразнення чутливих нервових закінчень у порожнині носа. Вивільнення медіаторів запалення при алергічній реакції стимулює трійчастий ганглії, що призводить до вазодилатації, еритеми кон'юнктиви, слезотечі, свербіж. Цей рефлекс запускається в разі потрапляння алергенів у порожнину носа.

Проведено метааналіз ефективності застосування мометазону фуurato у формі назального спрею для полегшення очних симптомів у пацієнтів з АР (сезонним і цілорічним). Відзначено достовірне зниження інтенсивності таких симптомів, як слезотеча, свербіж та почервоніння очей порівняно з плацебо.

Мометазону фуurato більшою мірою відповідає вимогам сучасного ІнКС: швидка поява клінічного ефекту, тривалість дії 24 год, дія на всі симптоми АР та очні симптоми, високий рівень безпеки, який забезпечується низькою біодоступністю, високою ліпофільністю і мінімальними місцевими побічними ефектами.

Фармакологічний ринок України представлений численними препаратами мометазону фуurato. На особливу увагу заслуговує препарат Моміксон виробництва компанії Адамед Фарма.

Суспензія препарату Моміксон, порівняно з іншими мометазонами, найглибше проникає в дистальні ділянки порожнини носа. Моміксон є фізіологічно стабільною *суспензією*, яка *не змінює свою в'язкість* при впливі температури в носовій порожнині. Назальний дозатор забезпечує *стабільний потік речовини*, навіть після 10-го вприскування.

Мометазону фуurato назальний спрей має широкі показання серед препаратів ІнКС:

- САР і ЦАР удорослих, підлітків і дітей з 2-річного віку;
- гострий синусит або загострення хронічного синуситу в дорослих, тому числі похилого віку, у підлітків з 12 років — як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками;
- профілактичне лікування САР середньотяжкого і тяжкого перебігу в дорослих і підлітків з 12 років (рекомендовано застосовувати за 2–4 тиж до передбачуваного початку сезону палинації);
- поліпоз носа, який супроводжується порушенням носового дихання і нюху, у дорослих;
- гострий риносинусит з легкими і помірно вираженими симптомами без ознак тяжкої бактерійної інфекції в пацієнтів віком 12 років і більше;

- лікування назальних поліпів і пов'язаних із ними симптомів, у тому числі закладеності носа і втрати нюху, у пацієнтів віком від 18 років.

Перелічені характеристики мометазону фууроату і широкі показання до застосування дають змогу лікарю-практику безпечно використовувати препарат у пацієнтів з АР в період епідемії респіраторних вірусних інфекцій, у тому числі нової коронавірусної інфекції.

Висновки

ХР характеризуються фенотипічною й ендотипічною гетерогенністю, мають різний ступінь тяжкості, потребують диференційованого підходу у виборі стратегії лікування. Розроблені сучасні алгоритми діагностики і терапії АР. Перебіг захворювання з часом може змінюватися (ступінь тяжкості, фаза перебігу, поява позаназальних симптомів), що потребує перегляду лікування відповідно до принципів покрокової терапії АР. Важливу роль у досягненні контролю захворювання мають ІНКС. Мометазону фууроат, характеризуючись найвищим терапевтичним індексом серед ІНКС, має широкий спектр показань і посідає особливе місце в терапії ринітів.

Конкретні рекомендації з лікування алергічних захворювань в епоху COVID-19 мають враховувати подібності і відмінності клінічних проявів АР і коронавірусної інфекції. Ранні легкі симптоми COVID-19 можна сплутати з проявами АР, або вони можуть бути супутніми. Адекватна терапія АР особливо важлива в цей період, оскільки неконтрольований перебіг алергічного захворювання може призвести до тяжкого перебігу вірусної інфекції.

Фармакотерапія АР не є фактором, який обтяжує перебіг COVID-19, у тому числі ІНКС, а при супутній БА – й інгаляційні КС. Алергічне захворювання дихальних шляхів, ймовірно, не є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, особливо за умов контролю алергопатології.

Список літератури

1. Hosenbaccus L., Linton S., Garvey S., et al. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020;16:39.
2. Bantz S., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014;5(2):202.
3. Bousquet J., et al. Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;145(1):70–80.e3.
4. Bousquet J., Anto J., Bachert C., et al. Allergic rhinitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6:95.
5. Klimek L., Bachert C., Pfaff O., et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo J. Int.* 2019;28:255–276.
6. Bousquet J., et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14302>.
7. Klimek L., et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: an ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14336>.
8. Malpiero G., et al. An academic allergy unit during COVID-19 pandemic in Italy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.003>.
9. Dror A., et al. Reduction of allergic rhinitis symptoms with face mask usage during the COVID-19 pandemic. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.035>.
10. Bousquet J., Fokkens W., Burney P., et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2 LEN paper. *Allergy*. 2008;63(7):842–853.
11. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494.
12. Sin B., Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):106–114.
13. Wilson K.F., Spector M.E., Orlandi R.R. Types of rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):549–559.
14. Powe D.G., Huskisson R.S., Carney A.S., et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy*. 2004;59(2):204–212.
15. Liu J., Zheng X., Tong Q., et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J. Med Virol.* 2020;92(5):491–494.
16. Jackson D., Busse W., Bacharier L.B., et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARSCoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(1):203–206.
17. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
18. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(4):790–798.
19. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83–90.
20. Rossi O., Massaro I., Caminati M., et al. Escaping the trap of allergic rhinitis. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):17.
21. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(5):686–693.
22. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., et al. Nonallergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665.
23. Greife J., Bernstein J.A. Combination therapy in allergic rhinitis: What works and what does not work. *Am J. Rhinol. Allergy* 2016;30:391–396.
24. Bernstein J.A. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:365–369.
25. Bousquet J., Fokkens W., Burney P., et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011;155:263–270.
26. Quillen D.M., Feller D.B. Diagnosing rhinitis: Allergic vs. nonallergic. *Am. Fam. Physician* 2006;73:1583–1590.
27. Greife J., Bernstein J.A. Nonallergic rhinitis: Diagnosis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2016;36:289–303.
28. Meltzer E.O., Schatz M., Nathan R., et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131:379–386.
29. Bernstein J.A. Characterizing rhinitis subtypes. *Am J. Rhinol. Allergy* 2013;27:457–460.
30. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., et al. The diagnosis and management of rhinitis, an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(Suppl. 2):S1–S84.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ И СМЕШАННЫЙ РИНИТ: ДИАГНОСТИКА, ЕСТЕСТВЕННАЯ ЭВОЛЮЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

А.С. Толох, Д.Т. Семютюк

КНП ЛОР «Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр»,
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме

Хронические риниты характеризуются фенотипической и эндотипической гетерогенностью, имеют разную степень тяжести, требуют дифференцированного подхода к выбору стратегии лечения. Разработаны современные алгоритмы диагностики и терапии алергического ринита. Важную роль в достижении контроля заболевания имеют интраназальные кортикостероиды, в частности мометазона фууроат. Конкретные рекомендации по лечению алергических заболеваний в эпоху COVID-19 должны учитывать сходства и различия клинических проявлений АР и коронавірусної інфекції. Наличие алергического заболевания дыхательных путей, так же как и его фармакотерапия, вероятно, не являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: хронические риниты, алергический ринит, неалергическая ринит, назальные КС, мометазона фууроат, COVID-19.

ALLERGIC AND MIXED RHINITIS: DIAGNOSIS, NATURAL EVOLUTION AND TREATMENT.

PRACTICAL ADVICE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

O.S. Tolokh, D.T. Semotyuk

KNP ENT «Lviv Regional Phthiopulmonology Clinical Medical and Diagnostic Center»,
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Abstract

Chronic rhinitis is characterized by phenotypic and endotypic heterogeneity, varying in severity, and requires a differentiated approach to the choice of treatment strategy. Modern algorithms for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis have been developed. Intranasal glucocorticosteroids, in particular mometasone furoate, play an important role in achieving disease control. Specific recommendations for the treatment of allergic diseases in the COVID-19 era should take into account the similarities and differences in the clinical manifestations of allergic rhinitis and coronavirus infection. The presence of an allergic airway disease, as well as its pharmacotherapy, is probably not risk factors for a severe course of COVID-19.

Key words: chronic rhinitis, allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, nasal corticosteroids, mometasone furoate, COVID-19.





МОМІКСОН

мометазону фуруат

Суспензія мометазону з максимально глибоким проникненням в носову порожнину для усунення закладеності та повернення нюху^{1,2}

- Відновлює близьку до правильної гістологічну структуру слизової оболонки носа²
- Чинить протизапальну дію на будь-якій стадії алергічної реакції²
- Пригнічує виділення медіаторів алергічних реакцій²



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Моміксон

Склад: діюча речовина: мометазону фуруату моногідрат; 1 доза спрею містить мометазону фуруату моногідрат 0,05173 г, що еквівалентно мометазону фуруату 50 мкг; допоміжні речовини: бензалконію хлориду розчин, гліцерин, полісорбат 80, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кислота лимонна, моногідрат, натрію цитрат, вода очищена.

Показання: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Профілактичне лікування алергічного риніту середнього і важкого перебігу рекомендується розпочати за 4 тижні до передбачуваного початку сезону пилкування. Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі літнього віку) і дітей віком від 12 років. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у пацієнтів віком від 18 років.

Протипоказання: підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Препарат не слід застосовувати при наявності нелікованої локалізованої інфекції із залученням слизової оболонки носової порожнини (наприклад, простого герпесу). Оскільки кортикостероїди мають ефект пригнічення загоєння ран. Пацієнтам, яким нещодавно робили операцію у носовій порожнині або у яких були травми, не можна застосовувати назальний кортикостероїд, поки не відбудеться загоєння.

Побічні реакції: носові кровотечі, що виникали, були помірними і припинялися самовільно, спостерігалися частіше порівняно з плацебо (5%), однак частота виник-

нення була подібною або меншою порівняно з назальними кортикостероїдами, що застосовувалися у контрольній групі (до 15%) у клінічних дослідженнях у пацієнтів з алергічним ринітом. Частота виникнення інших побічних ефектів була зівставна з такою при використанні плацебо. У пацієнтів, які проходять лікування у зв'язку з поліпами носа, загальна частота виникнення побічних ефектів була зівставна з частотою, виявленою у пацієнтів з алергічним ринітом (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: за рецептом. Р.П. UA/16749/01/01 від 12.09.2018.

Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Моміксон в Україні.

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб.

1. Sosnowski TR, Rapięko P, Sova J i wsp. Porównanie aerozolowych leków donosowych zawierających furoinian mometazonu – właściwości fizykochemiczne, charakterystyka aerozolu oraz pomiary depozycji w pediatrycznym trójwymiarowym modelu jamy nosa. Preprint polskojęzyczny pracy zgłoszonej do J Aerosol Med Pulm Drug Del.

Wydrukowano 11.09.2019. Препарат Моміксон на території Польщі зареєстрований під торгівельною назвою Метмін.

2. Інструкція для медичного застосування препарату. P-MOM-04-022021

Представництво «Адамед Фарма С.А.» в Україні: 01133, м. Київ, б-р Лесі Українки, 23, оф. 2. Тел.: +38 044 374 67 55


ADAMED
Для Родини

