

Л. И. Романюк
Киевский аллергоцентр

Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, коморбидность, монтелукаст.

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) — два наиболее частых хронических заболевания у взрослых и детей. Распространенность этих заболеваний за последние 10 лет увеличилась практически вдвое. В странах с «западным» образом жизни ринитом страдают до 40 % населения [1]. Клиницисты давно заметили, что БА и АР часто являются сопутствующими друг другу заболеваниями из-за гистологического, физиологического и иммунопатологического сходства дыхательных путей [2]. Достаточно трудно отличить аллергический и неаллергический ринит, так как они имеют сходные симптомы и могут сочетаться у одного и того же пациента [3]. Тем не менее, как аллергический, так и неаллергический ринит ассоциируются с астмой. Японскими авторами сообщалось, что 44–68 % пациентов с БА страдают от АР [4, 5]. По другим данным, у взрослых пациентов с БА отмечаются назальные симптомы в 78 % случаев. Существует также хронологическая связь АР и БА, что было многократно подтверждено в крупных исследованиях. Данные BAMSE когорты (Швеция, 2012) показали, что в детском возрасте астма часто сочетается с атопическим дерматитом (АД) и АР, в то время как ринит и атопический дерматит чаще бывают изолированными. Коморбидность возрастает с возрастом ребенка, так в возрасте 1 года астма сочеталась с ринитом и/или АД в 38 % случаев и показатель возрос до 67 % случаев к 12 годам. Развитие АД, АР и БА — это динамический процесс [12].

В некоторых исследованиях показано, что есть связь между наличием ринита и тяжестью протекания астмы [6, 7]. Пациенты с БА с установленным диагнозом сопутствующего АР чаще госпитализируются, чаще внепланово посещают врачей и требуют больших затрат на лечение по сравнению с пациентами, которые имеют только астму [8–10]. По данным исследования E.P. de Groot и соавторов (2012), пациенты с БА в сочетании с АР имели достоверно более выраженный воспалительный процесс, чем пациенты без АР. У пациентов с АР уровень оксида азота был в 2 раза выше, уровень общего сывороточного IgE — также достоверно выше, чем у пациентов без АР. У пациентов, которые получали адекватное лечение ринита, астма контролировалась так же, как у пациентов без АР [11].

У большинства больных с БА в сочетании с АР (65,7 %) чаще имеет место неконтролируемое течение астмы. Отмечена значительная частота случаев (81,0 %) субъективной недооценки пациентами своего состояния по сравнению с показателями АСТ-теста. Факторами, определяющими уровень контроля симптомов БА при сопутствующем АР, являются своевременность диагностики БА и АР, адекватность лечения, степень тяжести астмы и сочетающегося с ней ринита, наличие сопутствующей патологии, возраст и образовательный статус пациента.

По данным Ohta K., Bousquet J. и соавторов (2011), из 26 680 пациентов, включенных в исследование, риниты были выявлены у 68,5 % пациентов, которые самостоятельно отвечали на вопросы относительно симптомов астмы и ринита, и у 66,2 % — диагноз был поставлен врачом. Большинство пациентов с ринитом, установленным врачом, имели ринит средней тяжести или тяжелый, а пациенты характеризовали симптомы как устойчивые и тягостные. Контроль астмы у пациентов, которым врач поставил диагноз «ринит», был достоверно хуже по всем критериям согласно GINA (ночные симптомы, дневные симптомы, ограничения физической нагрузки, использование скоромодействующих препаратов). Достоверно больше пациентов с неконтролируемой астмой согласно критериям GINA было среди тех, кому врачом поставлен диагноз «ринит». Кумулятивная распространенность ринита у астматиков различалась в зависимости от возрастной группы. До 60 лет более 75 % пациентов с астмой имели ринит, установленный врачом. «Водянистая» ринорея присутствовала у 60 % пациентов среди тех, кому врач поставил диагноз «ринит». После 60 лет распространенность «водянистой» ринореи уменьшалась, при этом распространенность ринита, диагностированного врачом, была одинакова во всех возрастных группах. «Водянистая» ринорея чаще отмечалась при заполнении опросника врачом, нежели пациентом [13].

Учитывая такую тесную взаимосвязь астмы и ринита, при обсуждении вопросов терапии в современной аллергологии акцент следует делать на лечении АР как коморбидного состояния астмы, а не отдельной нозологической

формы. Важно найти терапевтические алгоритмы, которые будут воздействовать сразу на несколько патогенетических звеньев. Многие исследования показали, что адекватное лечение воспаления в верхних дыхательных путях улучшает контроль астмы и уменьшает количество обостренных астмой посещений отделений неотложной помощи и госпитализаций. Важно, что лечение АР может не только улучшить течение астмы, но и отсрочить или предотвратить ее развитие.

Лечение

Основные положения лечения пациентов с сочетанием АР и БА:

- лечение астмы следует проводить в соответствии с рекомендациями GINA;
- некоторые препараты эффективны как при рините, так и при астме (например, глюкокортикостероиды – ГКС и антагонисты лейкотриенов);
- однако другие препараты эффективны только при рините или астме (например, агонисты α - и β -адренорецепторов соответственно);
- некоторые препараты при рините гораздо более эффективны, чем при астме (например, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов);
- при легком изолированном аллергическом рините первой линией терапии являются антигистаминные препараты 2-го поколения, не обладающие снотворным эффектом;
- при среднетяжелом и тяжелом АР первой линией терапии являются интраназальные кортикостероиды;
- оптимальное лечение ринита улучшает течение сопутствующей астмы;
- монтелукаст эффективен в лечении пациентов с ринитом и астмой старше 2 лет;
- безопасность топических кортикостероидов убедительно доказана; однако при одновременном применении назальных и ингаляционных ГКС возможно суммирование побочных эффектов, при этом перед повышением дозы ингаляционных или интраназальных стероидов может оказаться полезным добавление монтелукаста;
- подкожная иммунотерапия рекомендуется при рините и астме, однако существуют некоторые ограничения для проведения специфической иммунотерапии (СИТ).

Цистеиниловые лейкотриены (CysLT) являются мультифункциональными медиаторами при АР и БА. Они высвобождаются из воспалительных клеток, которые участвуют в патогенезе АР и БА. CysLT участвуют в раннем и позднем аллергическом ответе. Рецепторы лейкотриенов находятся на поверхности эозинофилов, базофилов, тучных клеток, макрофагов, моноцитов и дендритных клеток, а также на бокаловидных и гладкомышечных клетках. В зависимости от вида клетки развивается тот или иной лейкотриеновый эффект. Эти медиаторы играют роль на этапе представления антигенов дендритными клетками, привлечения эозинофилов в ткани, участия в сложных взаимодействиях между CysLT и другими медиаторами воспаления, CysLT играют роль в ремоделировании бронхов. Это многоплановое

участие лейкотриенов в патогенезе БА и АР приводит к отеку, гиперсекреции, бронхоспазму, симптомам АР.

Подавление синтеза лейкотриенов как важнейших медиаторов аллергии и блокаду их физиологического действия невозможно полностью осуществить с помощью ГКС и антигистаминных препаратов. Отсюда вытекает необходимость использования ингибиторов лейкотриенов (монтелукаста).

Применение антилейкотриеновых (ЛТРА) препаратов сегодня рассматривают как часть базисной терапии бронхиальной астмы. ЛТРА благодаря воздействию на лейкотриеновый путь развития воспаления, на который не влияют ИГКС, позволяют уменьшить отек, гиперсекрецию, бронхоспазм, вызванный лейкотриенами.

Как уже было сказано, ЛТРА не являются первой линией терапии у пациентов с изолированным АР, при этом они имеют преимущества у пациентов с сочетанием астмы и АР, где важно учитывать суммирование потенциальных побочных эффектов интраназальных и ингаляционных кортикостероидов. Добавление монтелукаста к текущей терапии у таких пациентов позволит снизить объем гормональной терапии. У этой группы пациентов монтелукаст улучшает течение БА и уменьшает симптомы АР.

Это показано в исследовании RADAR (2009), где изучалась эффективность монтелукаста у пациентов с АР и БА, неадекватно контролируемой ИГКС или комбинацией ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА). Основным критерием оценки был процент больных с контролируемой астмой после 8 недель лечения монтелукастом (10 мг один раз в сутки) при добавлении к текущей терапии.

Из 1004 пациентов, принявших участие в опросе, 319 проходили лечение и 301 (94,4 %) завершили 8 недель оценки. В начале исследования все пациенты имели симптомы неконтролируемой астмы согласно канадскому консенсусу по астме; через 8 недель оценки 229 (76,1 %) пациентов достигли контроля над астмой. Согласно опроснику контроля астмы 164 (54,7 %) пациента достигли хорошего контроля астмы на 8-й неделе. Среднее значение ($\pm$ SD) контроля астмы согласно анкете снизилось с $2,03 \pm 0,80$ до $0,92 \pm 0,80$ для всех пациентов, что отразило клинически значимое улучшение течения заболевания. Было достигнуто статистически и клинически значимое улучшение общего показателя по анкете качества жизни у пациентов с ринитом (снижение с $2,57 \pm 1,20$ до $1,12 \pm 1,00$ [$1,45 \pm 1,35$]). Уровень удовлетворенности пациентом и врачом дополнительной терапией монтелукастом также значительно увеличился по сравнению с исходным уровнем лечения.

Таким образом, авторы сделали вывод, что Сингуляр® в качестве дополнительной терапии эффективен для достижения контроля БА и АР у пациентов с ранее неконтролируемым заболеванием, лечившихся ИГКС или ИГКС и ДДБА [14].

Ряд исследований проведен у пациентов с сезонным АР с применением монтелукаста; результаты сравнивали с плацебо. Доказана эффективность монтелукаста в отношении всех основных назальных и глазных симптомов. Комбинированная терапия монтелукастом

и цетиризином, начата за 6 недель до начала сезона пыления, оказалась эффективной в профилактике симптомов АР; она также уменьшала воспаление в слизистой оболочке носа в период контакта с аллергенами [17]. Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов более эффективны, чем плацебо, сравнимы с АГ препаратами, но менее эффективны, чем ИГКС для лечения сезонного АР [18]. Учитывая данные исследований, а также текущие рекомендации по лечению изолированного АР, первой линией терапии при изолированном легком АР являются антигистаминные препараты второго поколения. При среднетяжелом и тяжелом рините в качестве первой линии терапии необходимо использовать интраназальные кортикостероиды с минимальной системной биодоступностью. ЛТРА же являются второй линией терапии при изолированном АР.

В педиатрической практике всегда существовала проблема правильного использования ингаляционных устройств, а также широко распространена стероидофобия у родителей. У детей с легкой формой астмы монтелукаст является альтернативой низким дозам ИГКС благодаря сопоставимой эффективности и простоте приема. При недостаточной эффективности низкой дозы ИГКС добавление монтелукаста является альтернативой увеличению дозы ИГКС. Особое значение это приобретает у пациентов, получающих лечение и интраназальными и ингаляционными стероидами. Клинические преимущества топических кортикостероидов должны строго балансироваться с учетом потенциальных рисков, и влияние на линейный рост является доминирующей проблемой. Ряд исследований у детей единообразно продемонстрировали небольшой, но достоверный эффект (1 см в течение первого года приема), в то время как исследования в дошкольном возрасте — менее однозначны. Эффект нивелируется через время; тем не менее, существуют группы детей, которые могут быть более восприимчивы, и этот эффект может быть постоянным. Последние данные исследования САМР показали, что влияние на окончательный рост у взрослых не может быть исключен [15].

Таким образом, прием монтелукаста является эффективным методом лечения как в качестве монотерапии, так и при включении в комплексную базисную терапию астмы у пациентов с сочетанием БА и АР.

Выводы

1. Аллергический ринит — частое сопутствующее заболевание у пациентов с БА.
2. Наличие АР имеет большое влияние на достижение контроля при БА.
3. При наличии аллергического ринита БА контролируется в 2 раза хуже.
4. У пациентов, которые получали адекватное лечение АР, астма контролировалась так же, как у пациентов без АР.
5. Добавление монтелукаста (Сингуляра®) к текущей терапии у пациентов с сочетанием БА и АР приводит к стабилизации атопического синдрома вследствие универсального влияния на аллергическое воспаление.

Литература

1. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen) / Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. // *Allergy*. — 2008. — Vol. 63(Suppl. 86). — P. 8–160.
2. Braunstahl, G.J. The unified immune system: respiratory tract-sobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 142–148.
3. Bousquet, J. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper / Bousquet J., Fokkens W., Burney P. et al. // *Allergy*. — 2008. — Vol. 63. — P. 842–853.
4. Dobashi, K. Report on the questionnaire study of actual status of adult bronchial asthma patients in gunma prefecture / K. Dobashi, T. Nakazawa, M. Mori // *Nisshoku Kan. A. J.* — 2003. — Vol. 10. — P. 2–26.
5. Okada, M. Frequency of seasonal allergic rhinitis, bronchial asthma and atopic dermatitis in adult females in the Area of Osaka, Rinsho to Kenkyu / M. Okada, P. F. Names // *J. Clin. Pract. Res.* — 2009. — Vol. 79. — P. 134–137.
6. Bresciani, M. Rhinosinusitis in severe asthma / Bresciani M., Paradis L., Des Roches A. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 73–80.
7. ten Brinke, A. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia / ten Brinke A., Grootendorst D.C., Schmidt J.T. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 621–626.
8. Bousquet, J. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial / Bousquet J., Gaugris S., Koccevar V.S. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. — 2005. — Vol. 35. — P. 723–727.
9. Price, D. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults / Price D., Zhang Q., Koccevar V.S. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. — 2005. — Vol. 35. — P. 282–287.
10. Sole, D. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? / Sole D., Camelo-Nunes I.C., Wandalsen G.F. et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 121–125.
11. Groot, E. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma / Groot E., Nijkamp A. et al. — *Thorax*. — 2012. — Vol. 67. — P. 582–587.
12. Ballardini, N. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort / Ballardini N., Kull I., Lind T. et al. // *Allergy*. — 2012. — Vol. 67. — P. 537–544.
13. Ohta, K. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan / Ohta K., Bousquet J., Aizawa H. et al. // *Allergy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 1287–1295.
14. Keith, P.K. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial) / Keith P.K., Koch C. et al. // *Can. Respir. J.* — 2009 May-Jun. — Vol. 16 (Suppl. A). — P. 17A–31A.
15. Struk, R.C. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents // Struk R.C., Sternberg A.L. et al. // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 154. — P. 682–687.
16. ICON (International consensus on pediatric asthma) // *Allergy*. — 2012. — Vol. 67. — P. 976–997.
17. Philip, H. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial performed in spring / Philip H., Malstrom K. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. — 2002. — Vol. 32. — P. 1020–1028.
18. Chervinsky, P. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies / Chervinsky P., Philip G. et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — Vol. 92. — P. 367–373.
19. Grainger, J. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / J. Grainger, A. Drake-Lee // *Clin. Otolaryngology*. — 2006. — Vol. 31. — P. 360–367.

**АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ ЯК КОМОРБІДНИЙ СТАН
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

Л. І. Романюк

Резюме. У статті йдеться про те, що алергічний риніт (АР) часто є супутнім захворюванням у пацієнтів з бронхіальною астмою (БА).

Наявність АР має великий вплив на досягнення контролю над БА.

За наявності АР бронхіальна астма контролюється у 2 рази гірше.

У пацієнтів, що отримували адекватне лікування АР, астма контролювалася так само, як і у пацієнтів без АР.

Додавання монтелукасту (Сингуляр®) до поточної терапії у пацієнтів з БА, поєднаною з АР, зумовлює стабілізацію atopічного синдрому внаслідок універсального впливу на алергічне запалення.

Ключові слова: бронхіальна астма, алергічний риніт, коморбідність, монтелукаст.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2013, 2.

**ALLERGIC RHINITIS
AS A COMORBID CONDITION OF ASTHMA**

L. I. Romanuk

Summary. The article states that allergic rhinitis (AR) is often concomitant disease in patients with asthma.

The presence of AR has a great influence on achieving control of asthma.

The presence of AR asthma is controlled by 2 times worse.

In patients receiving adequate treatment of AR, asthma was controlled as well as in patients with RA.

Adding montelukast (Singular®) to current therapy in patients with asthma, combined with the AR, leading to stabilization of atopic syndrome due to universal impact on allergic inflammation.

Key words: asthma, allergic rhinitis, comorbidity, montelukast.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2013, 2.

Данная информация представлена в качестве информационной поддержки работы врачей.

Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения автора и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD.
