

АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ

*За редакцією доктора медичних наук, професора,
експерта МОЗ України за напрямками «Отоларингологія,
дитяча отоларингологія. Сурдологія»
Поповича В.І.*

УДК 616.21
ББК 56.8
П 58

Автори:
Попович В.І.

Рецензенти

Практикум лікаря

Рекомендовано до видання

П 58 Алергічний риніт / За редакцією професора, доктора медичних наук В. І. Поповича. –
К: ТОВ «Доктор-Медіа-Груп», 2020 р. – ____ с.

ISBN

УДК 616.21

**Спеціалізоване медичне видання для спеціалістів охорони здоров'я.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Інформація для використання у професійній діяльності
медичними та фармацевтичними працівниками**

ISBN

© Попович В. І., 2020
© ТОВ «Бібліотека «Здоров'я
України», 2020

Зміст

Скорочення.....	3
Визначення.....	4
Сучасні погляди на патофізіологію алергічного риніту.....	6
Діагностика.....	20
Лікування.....	32
Conclusio.....	42
Література.....	43
Сезонний календар цвітіння рослин.....	44

Умовні скорочення

DC	Дендритна клітина
TCR	T-клітинний рецептор
IL	Інтерлейкіни (цитокіни)
F _{CE} RI	Високоафінний рецептор для IgE
IFN γ	Інтерферон- γ
TNF	Фактор некрозу пухлин
TCR	T-клітинний рецептор
SCF	Фактор стовбурових клітин (відомий як KIT ліганд)
NAPT	Назальний провокаційний тест
sIgE	Специфічні IgE-антитіла
Ag	Антиген
APC	Антиген-презентуюча клітина
Treg	Регуляторна T-клітина
LTRA	Інгібітори лейкотрієнів



ВИЗНАЧЕННЯ

Алергічний риніт (АР)

Це хронічне запальне захворювання верхніх дихальних шляхів, яке істотно впливає на якість життя пацієнтів, будучи серйозною соціально-економічною проблемою

В основі АР лежить IgE-залежна реакція слизової оболонки носа на стимуляцію її алергенами при безпосередньому контакті

Складна взаємодія між різними медіаторами, гістаміном, цитокінами, хемокінами, нейропептидами, адгезивними молекулами і різними типами клітин обумовлює наявність безлічі клініко-патогенетичних варіантів перебігу і формування коморбідних захворювань, що істотно впливають на «якість життя» пацієнтів

Патофізіологічно механізм розвитку захворювання полягає в IgE-опосередкованій запальній реакції слизової оболонки носа внаслідок стимуляції її алергенами при безпосередньому контакті. До процесу імунної відповіді залучені багато клітин та медіаторів запалення

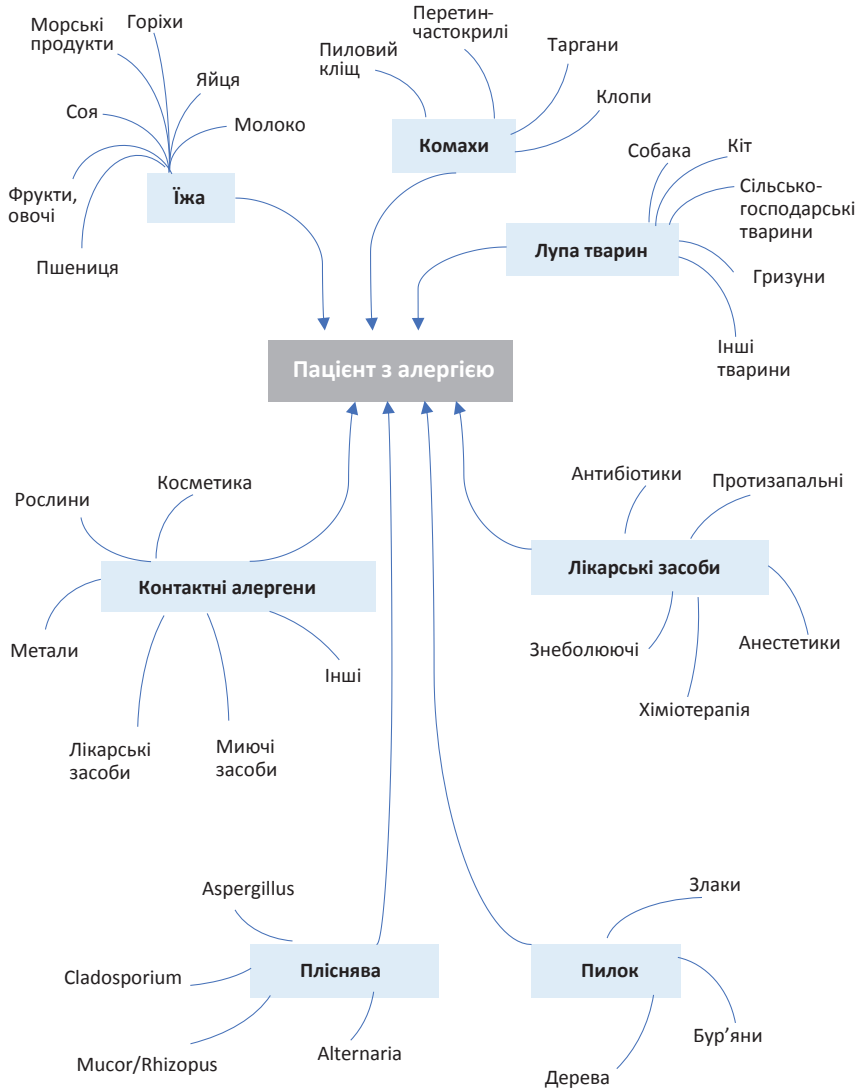
АР, як правило, починається з легких симптомів, але має тенденцію до ускладнення клінічних проявів і формування цілого ряду коморбідних захворювань і ускладнень. До сих пір до кінця не з'ясовані механізми виникнення та прогресування цього захворювання

Розуміння основних імунних механізмів розвитку алергічного риніту є запорукою ефективності терапії та розробки нових схем впливу на причини захворювання

Багатоступеневий алгоритм патогенетичної терапії АР відображений в рекомендаціях провідних професійних медичних асоціацій США – Американської академії алергії, астми й імунології (AAAAI), Американської академії отоларингології – Товариства хірургії голови та шиї (AAO), Канадської робочої групи щодо ринітів (CRWG), Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI) і консенсусу Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI), а також в рекомендаціях робочої групи ARIA



Джерела алергенів (C. Chang et al., 2019)





СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОФІЗІОЛОГІЮ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

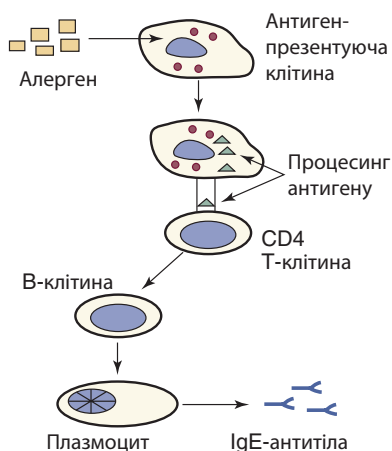
Перша фаза захворювання характеризується негайною IgE-опосередкованою відповіддю опасистих клітин, друга, пізня фаза – постійним алергічним запаленням і відповіддю, із залученням еозинофілів, базофілів, Т-клітин, які експресують Th2-цитокіни, включаючи інтерлейкін (IL)-4, фактор росту еозинофілів, фактор «перемикання» для синтезу IgE і IL-5. Сучасні концепції патофізіології захворювання розглядають і такі механізми як локальний синтез IgE, вплив каскаду реакцій IgE – IgE-рецептори опасистих клітин на алергічну запальну реакцію, епітеліальну експресію цитокінів, регулюючи відповідь T2-цитокінів (тимічний стромальний лімфопоетин, IL-25 та IL-33). Нижче представлені ключові моменти патофізіології алергічного риніту, глибоке розуміння імунних механізмів яких забезпечує ефективну терапію даного захворювання

Рання та пізня стадії алергічної реакції

Після осадження й елюції алергенів у слизовій оболонці носа відбувається їх захоплення антигенпрезентуючими клітинами, які презентують їх Т-лімфоцитам. Активовані Т-хелпери вивільняють цитокіни IL-4 і IL-13, а також взаємодіють з В-лімфоцитами, щоб індукувати синтез алергенспецифічного IgE. Далі відбувається зв'язування алергенспецифічного IgE з високоафінними рецепторами до IgE на поверхні опасистих клітин

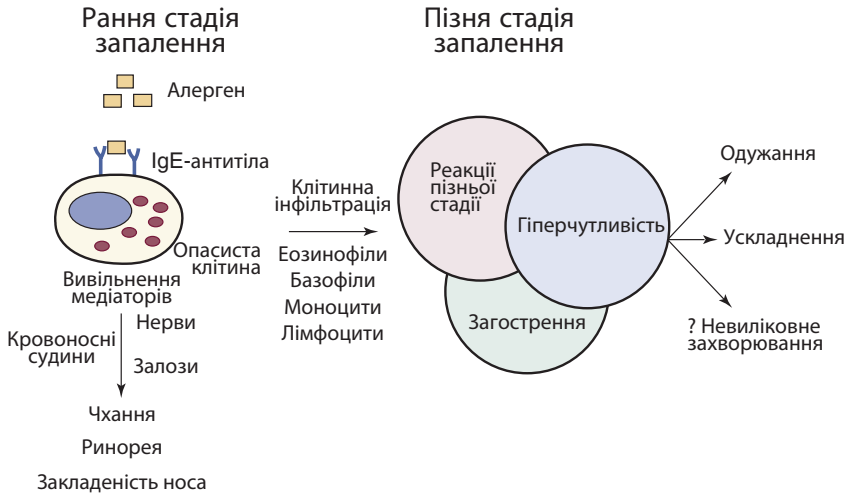
Патологічна фізіологія алергічного риніту (Flint P.W., Haughey B.H., Lund V., 2015)

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ





КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ



Імуногенетика

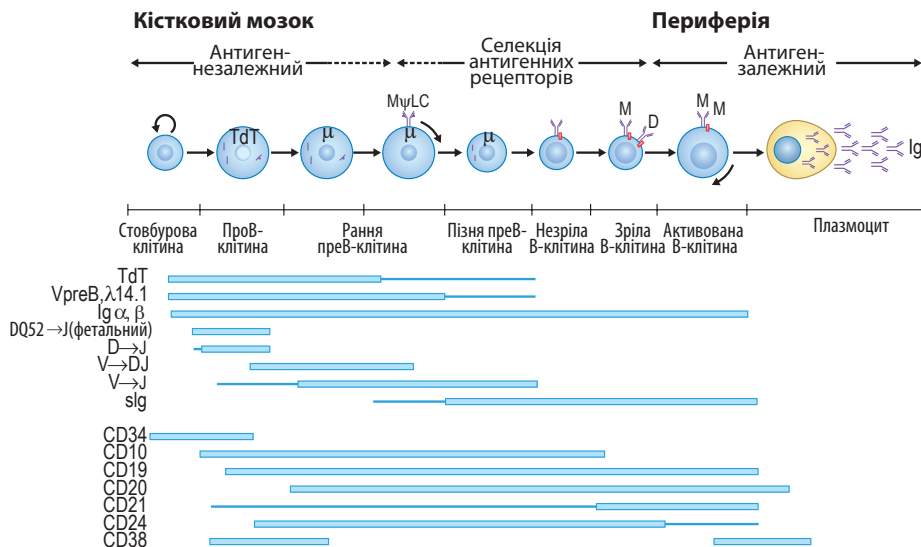
Молекула імуноглобуліну складається з важких і легких ланцюгів, які кодуються іншими групами генів. Гени, які кодують утворення легкого ланцюга Ламбда, знаходяться на 22 хромосомі, а гени легкого ланцюга Каппа – на другій.

Гени, які кодують важкі ланцюги, знаходяться на 14 хромосомі. Спочатку В-лімфоцити продукують антитіла класу IgM. Касета VH (D) JH, що кодує різні послідовності, об'єднується з екзонів Cμ, який, в свою чергу, кодує постійні фрагменти IgM у закінченні 5' (prim) місця IgH (локус для важких ланцюгів).

Екзони Cγ, Cε, та Cα кодують константну ділянку важких ланцюгів імуноглобулінів IgH, IgE і IgA. Під впливом стимуляції цитокінів (IL-4, IL-13) і завдяки безпосередньому контакту з лімфоцитом CD4+, В-лімфоцит може змінити ізоформи імуноглобулінів, які ним виробляються. Такий процес вимагає поділу геному ДНК і його з'єднання з елементом VDJ. Такий процес називається рекомбінантною зміною (deletional shwswitch recombination). IL-4 і IL-3 стимулюють В-клітини. Відбувається заміна імуноглобуліну IgM на IgE. IL-4 та IL-3 – мультимірні цитокіни, які мають загальний ланцюжок IL-4Rα, їх дії досить для зміни синтезу IgM на IgE. Стимуляція рецептора IL-4 ініціюється кінзами JAK1 і JAK3, рецептора IL-13Rα1 – кінзами JAK2 і TYK2. Ці кінзи фосфорилують тирозинові фрагменти транскрипційних факторів STAT 6. Потім STAT6 об'єднується зі специфічними послідовностями (TTCCNNN [N] GAA) промоторів на генах, включаючи туди гени, пов'язані з синтезом IgE.

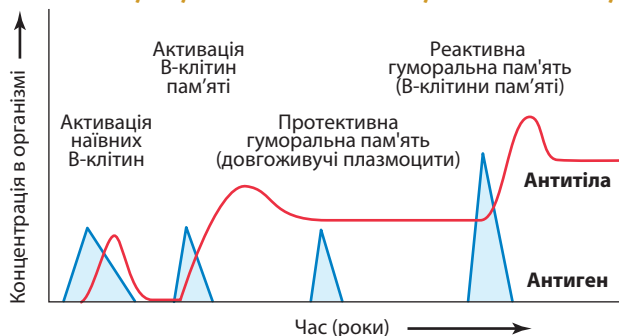


Схема диференціювання В-клітин (Harry W. Schroeder, Jr., Andreas Radbruch, Claudia Berek, 2019)



Дозрівання В-клітин зазвичай розглядається як процес лінійного розвитку, який проходить через певні стадії диференціювання. Різноманітні процеси асоціюються з формуванням В-клітинного рецептора (BCR) і профілем експресії поверхневих молекул. Їхня присутність на малюнку зображена у вигляді смужок блакитного кольору. Різні етапи перегруповання імуноглобуліну (Ig) і профіль експресії цих поверхневих молекул можуть використовуватися для характеристики етапів розвитку В-клітин.

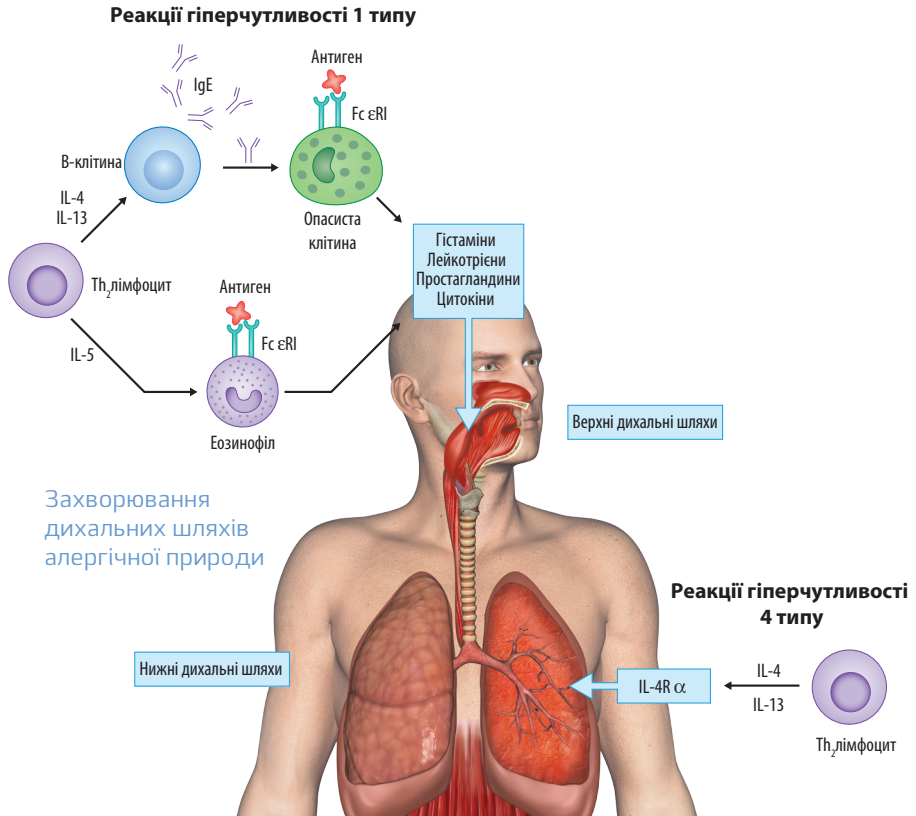
Активация та реактивация В-клітин пам'яті (Harry W. Schroeder, Jr., Andreas Radbruch, Claudia Berek, 2019)



В-клітини пам'яті забезпечують реактивну пам'ять, а довгоживучі плазматичні клітини забезпечують активну протективну пам'ять. На малюнку зазначені зміни відносної концентрації антитіла та антигену в часі.



Алергічні імунні механізми залежно від рівня локалізації в дихальних шляхах (Harry W. Schroeder, Jr., Andreas Radbruch, Claudia Berek, 2019)



Основні ефекторні імунні механізми, запропоновані Джелом і Кумбсом у 1960-х роках, дотепер залишаються актуальними для розуміння патогенезу алергічних захворювань дихальних шляхів. Хоча подібні механізми діють так чи інакше при всіх алергічних захворюваннях, у верхніх або нижніх дихальних шляхах їх вираженість залежить від рівня локалізації патологічного процесу. Реакції гіперчутливості 1 типу (ліворуч вгорі), опосередковані опасистими клітинами з фіксованим на їх поверхні IgE та еозинофілами. Вираженість цих реакцій залежить від цитокінів, які продукуються Th2 лімфоцитами. На відміну від 1-го типу, 4-ий тип реакцій гіперчутливості (праворуч внизу) спричиняється безпосередньо цитокінами Th2 лімфоцитів, особливо інтерлейкінами IL-4 та IL-13, що діють через рецептор, який включає IL-4Rα. Обидва імунні механізми відіграють суттєву роль при алергічних захворюваннях з ураженням дихальної системи, але реакції гіперчутливості 1 типу переважають у верхніх дихальних шляхах, тоді як реакції гіперчутливості 4 типу, ймовірно, відіграють суттєвішу роль у нижніх дихальних шляхах.



Рання фаза імунної відповіді

Генетичний фактор відіграє величезну роль в особливостях IgE-опосередкованої імунної відповіді. Ранні та негайні фази відповіді тривають близько 2-3 годин, виникаючи безпосередньо після мінімального контакту з алергеном. Одним з найважливіших критеріїв ранньої фази відповіді є дегрануляція опасистих клітин. У сенсibilізованих пацієнтів в епітеліальному шарі слизової оболонки носа є велика кількість опасистих клітин, які можуть бути легко активовані при повторному впливі алергенів. Після зв'язування специфічного IgE з високоафінним рецептором на поверхні опасистих клітин відбувається їх дегрануляція з вивільненням різних медіаторів

IgE та еозинофільний катіонний білок (ЕСР)

Рівень IgE у виділеннях з носа корелює з рівнем залучених до процесу дегрануляції еозинофілів. Вважається, що рання алергічна реакція (чхання і водянисті виділення з носа) настає як внаслідок вироблення IgE, так і внаслідок вироблення ЕСР. Підвищення рівня їх у плазмі крові має вторинний характер. Цікаво, що підвищення рівня IgE і ЕСР у виділеннях з носа з'являється іноді навіть за кілька днів до очікуваного контакту з алергеном, і навіть за 1-2 тижні до сезону цвітіння і значного збільшення концентрації пилку в повітрі. Рівень ЕСР зростає вже при концентрації пилових алергенів 25 частинок на 1 м³, коли симптоми захворювання у пацієнта ще незначні, а при супутньому захворюванні на астму значення ЕСР ще більше зростають. Ознаки мінімального персистуючого запалення спостерігаються у таких пацієнтів ще до появи симптомів захворювання. Не зважаючи на підвищення рівня еозинофілів у периферичній крові, одночасного збільшення рівня ЕСР у виділеннях з носа не спостерігається. Це свідчить про те, що активація еозинофілів відбувається, в основному, в ділянці, де відбувається алергічна реакція (слизова оболонка), а не в периферичній крові. Дослідження рівнів IgE, ЕСР і еозинофілів на початку сезону цвітіння і запилення показали дуже цікаві результати. Під час цвітіння трав відзначався інтенсивний ріст рівня специфічних IgE, але при цьому рівень загального IgE залишався без змін, що може пояснюватися антигенспецифічною активацією В-лімфоцитів

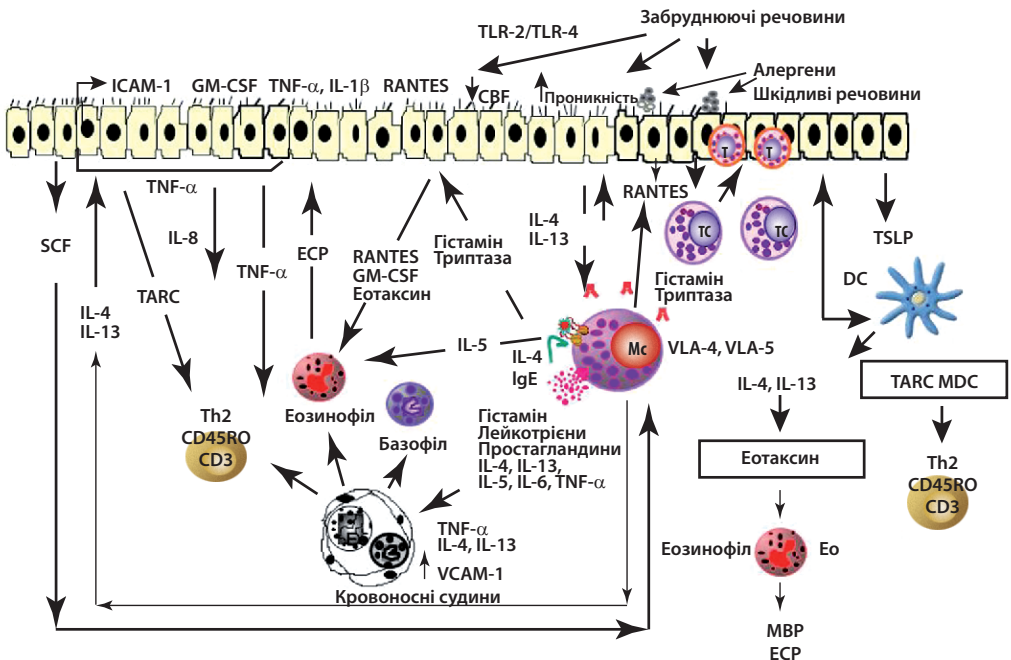
Пізня фаза імунної відповіді

Рання фаза відповіді завжди призводить до пізньої фази, яка виникає через 4-6 годин після антигенної стимуляції. Пізня фаза відповіді характеризується наростанням усіх тих симптомів, що спостерігаються й у ранній фазі – виділення з носа і нежить, але головним її симптомом є стійка закладеність носа, яка триває близько 18-24 годин.



Пізня фаза відповіді має переважно запальний характер і характеризується інтенсивною міграцією Т-лімфоцитів, базофілів та еозинофілів в осередок запалення. Різні медіатори, що вивільняються цими клітинами, включаючи лейкотрієни, кініни і гістамін, призводять до персистенції симптомів і повного розвитку пізньої фази. Ключовим моментом в її перебігу є вироблення і вивільнення різних цитокінів та хемокинів (IL-4, IL-13) із стовбурових клітин і апрегуляція ними експресії адгезійних молекул, таких як судинні молекули клітинної адгезії 1 (VCAM-1) на ендотеліальних клітинах, прискорюючи тим самим процес інфільтрації еозинофілів, Т-лімфоцитів і базофілів у слизовій оболонці носа. Далі такі хемокини як RANTES, еотаксин, MCP-4 та тимус-активований регульований хемокин (TARC) вивільняються з епітеліальних клітин і діють як хемоаттрактанти на еозинофіли, базофіли і Т-лімфоцити. Інші цитокіни, що вивільняються клітинами епітелію, IL-5 із стовбурових клітин, такі як колонієстимулюючий фактор макрофагів і гранулоцитів, Т-лімфоцити пролонгують процес інфільтрації еозинофілів у слизову оболонку носа. У недавніх дослідженнях було показано, що в пізній фазі імунної відповіді опасисті клітини підсилюють її шляхом гістамін/триптаза – індукованої апрегуляції активації GM-CSF в епітеліальних клітинах носа і синергічно дією IL-4/IL-13 та TNF- α , що викликають активацію еотаксину й вироблення TARC в епітеліальних клітинах

Хронічне запалення при алергічному риніті (Pawankar R et al., 2002)





Крім того, інші медіатори, що вивільняються в цій фазі, такі як еозинофільний катіонний білок (ECP), фактор активації тромбоцитів, основний білок позаклітинного матриксу (протеоглікан-2) (MBP), також активно залучаються до пізньої фази відповіді. Гістамін, який є одним із головних медіаторів при АР, стимулює чутливі нервові закінчення V (трійчастого) нерва і викликає чхання, а також підсилює секрецію слизу через стимуляцію відповідних залоз. Інші медіатори, лейкотрієни і простагландини, впливаючи на кровоносні судини, викликають закладеність носа.

Запальні клітини і регуляція ними алергічного запалення

Опасисті клітини

Опасисті клітини відіграють центральну роль в імунному механізмі алергічного риніту. Вони поділяються на дві фенотипово різні субпопуляції на підставі експресованого ними типу нейтральних протеаз. Перший тип – MC (T) – містить лише триптазу, другий – MC (TC) – містить хімази, катепсину G і карбоксипептидази на додаток до триптази. У пацієнтів з АР в епітелії слизової оболонки носа постійно накопичуються гладкі клітини, переважно з фенотипом MC (T). Згідно з даними різних дослідників, ключовими субстанціями, які регулюють міграцію опасистих клітин в епітелії носа, є фактор стовбурових клітин (SCF), TGF- β , RANTES. Крім відомих медіаторів, задіяних в активації IgE-залежного механізму при алергічному риніті, опасисті клітини виділяють різні цитокіни, такі як IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 і TNF- α . Крім того, опасисті клітини у пацієнтів з АР демонструють експресію вищих рівнів антигенів 4 і 5 з дуже пізньою активацією, а екстрацелюлярні матричні взаємодії підсилюють секрецію цитокінів з цих клітин. Такий механізм може сприяти підвищенню активації опасистих клітин і, безумовно, підсилює назальну гіперактивність. Ці клітини також індукують синтез IgE у B-клітинах та відіграють ключову роль у паттерні каскаду IgE-рецепторів опасистих клітин. Таким чином, опасисті клітини є не тільки ефекторними клітинами фази негайної відповіді, але також виступають в якості імунорегуляторних клітин на пізній стадії алергічної реакції та під час хронічного алергічного запалення

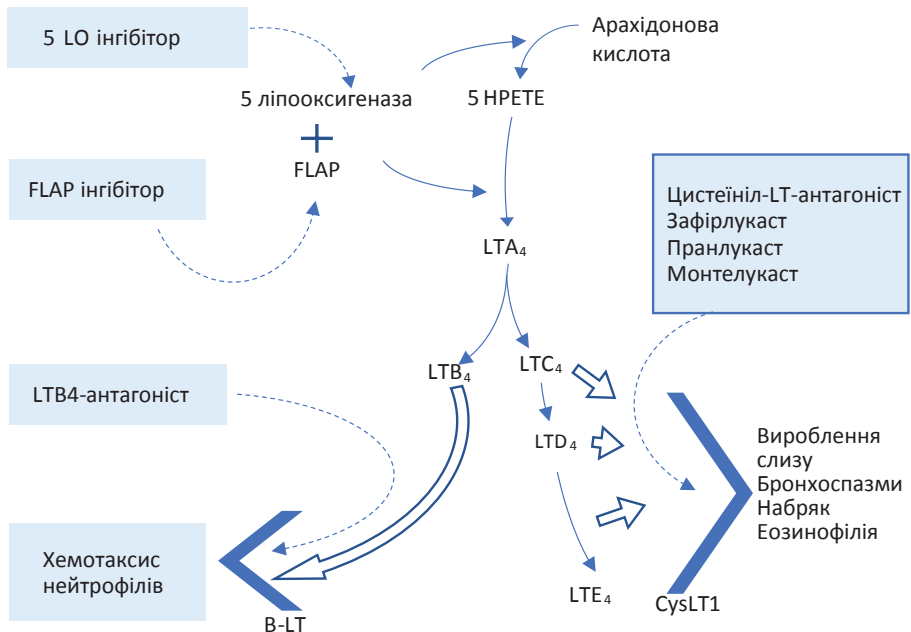
Базофіли

Базофіли, як і опасисті клітини, також мають ключове значення при розвитку алергічного запалення, беручи свій початок від плюрипотентних CD34+ і гемопоетичних клітин-попередників. Хоча базофіли зазвичай не виявляються ні в периферичних тканинах, ні в слизовій оболонці носа у здорових людей, вони присутні в назальному секреті у пацієнтів з АР, причому їх рівень корелює з тяжкістю захворювання. У відповідь на Fc ϵ RI-залежну активацію базофіли вивільняють гістамін або цитокіни IL-4 і IL-3 (але не триптазу або PGD₂), і, в основному, залучені до пізньої фази алергічної відповіді

Лейкотрієни

Різні медіатори вивільняються лейкотрієнами. Лейкотрієни є ліпідами, що містять 20 атомів вуглецю, які утворюються в результаті ланцюжка реакцій арахідонової кислоти. Усі лейкотрієни

Біосинтез лейкотрієнів та ефект стимуляції лейкотрієнових рецепторів (E. Zawisza, 2003)





Відбувається стимуляція BLT-рецепторів LTB₄; цистеїнові лейкотрієни (CysLT) здійснюють свою функцію через два типи рецепторів: CysLT₁ і CysLT₂. Стимуляція рецептора CysLT₁ викликає бронхоспазм. Це обумовлено розповсюдженістю цього рецептора в гладких м'язах бронхів. Рецептор CysLT₂ більш поширений в людському організмі, присутній у макрофагах, волокнах Пуркінє, головному мозку, клітинах надниркових залоз, периферичних лейкоцитах. Рецептор CysLT₂ нечутливий до дії антилейкотрієнових препаратів.

Еозинофіли

Еозинофіли відіграють важливу роль при АР, оскільки місцева еозинофілія та активація цих клітин є характерною рисою алергічного запалення. Трансміграція еозинофілів з кровеносних судин у тканини є важливим фактором у виникненні еозинофільного інфільтрату. Така трансміграція включає в себе безліч етапів, таких як прокатка, адгезія, хемотаксис і міграція. Еотаксини та IL-5 відіграють важливу роль у дозріванні й функції еозинофілів. Трансміграція є результатом синергічної дії IL-5 та еотаксинів. IL-5 впливає на зростання і дозрівання еозинофілів, а еотаксини підсилюють їх динамічні функції (адгезія і трансміграція). Еозинофіли утворюються з кісткового мозку, клітин-попередників (CD34+), під впливом еотаксинів. Такі хемокини як RANTES також викликають активацію еозинофілів. Зрілі еозинофіли містять протеоглікан-2, ECP, еозинофільний нейротоксин (EPC), еозинофілну пероксидазу, які відіграють важливу роль в імунних механізмах алергічного запалення, особливо в змінах поверхневого епітелію. Крім того, еозинофіли синтезують і вивільняють такі цитокіни як IL-3, IL-5, GM-CSF, прозапальні цитокіни, хемокини (RANTES, IL-8, MIP-1 α), які відіграють вирішальну роль у пізній фазі імунної відповіді та при персистуючому алергічному запаленні.

Лімфоцити

Вважається, що Т-лімфоцити відіграють вирішальну роль в етіопатогенезі алергічних захворювань, регулюючи і координуючи імунні реакції. Лімфоцити типу Th1, в основному, виробляють IL-2, IL-1, IFN-гамма та TNF-бета. Цей тип лімфоцитів залучений до гіперчутливої реакції сповільненого типу, в той час як лімфоцити Th2-типу виробляють IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 та IL-13 і переважно беруть участь у розвитку IgE-опосередкованого алергічного запалення. T2-лімфоцити експресують ліганди для хемокинів TARC, CCR4, і залучення Th2-клітин за допомогою TARC може бути ключовим механізмом в алергічних реакціях. На користь цієї гіпотези свідчить виражена кореляція між рівнем TARC в слизовій оболонці носа і кількістю CD4+/CCR4+. Обидва типи лімфоцитів, як Th1, так і Th2, виробляють IL-3, GM-CSF і TNF-альфа. Лімфоцити типу Th1 індукують за допомогою секреції IL-2 і IFN-гамма активацію специфічних активованих цитотоксичних лімфоцитів (CD8+-клітин і природних кілерів). Недавні дослідження показали, що CD8+-клітини можуть функціонувати в якості клітин-помічників і виробляти проалергічні цитокіни.



Запалення слизової оболонки носа при алергічному риніті характеризується тканинною інфільтрацією Т-лімфоцитів (CD4+ Т-клітини і CD25+ (активовані) Т-клітини) як в епітелії, так і в підслизовому шарі. Існує суттєва кореляція між збільшенням числа CD4+ Т-клітин під час пізньої фази алергічної реакції після контакту з алергеном і кількістю еозинофільного інфільтрату в слизовій оболонці носа, що пов'язано зі збільшенням експресії в ній IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF на мікро-РНК рівнях. При хронічному алергічному риніті відзначається збільшення CD4+ Т-клітин пам'яті, CD4+ Т-клітин і В-клітин у слизовій оболонці носа, пов'язане зі збільшенням кількості IL-4-, IL-5- та IL-13-позитивних клітин, а також інтраепітеліальних γ/δ Т-клітин. Останні відіграють особливу роль, оскільки їх здатність індукувати синтез IgE В-клітинами забезпечує, в свою чергу, здатність до регуляції алергічної імунної відповіді.

Регуляторні Т-клітини (Treg) являють собою одну з субпопуляцій CD4+-клітин, які пригнічують функцію інших лімфоцитів і характеризуються поверхневою експресією CD4 і CD25 та ядерного фактора транскрипції, пов'язаного з Х-хромосомою (FOXP3). Роль ядерного чинника транскрипції та його вплив на імунну систему були вивчені порівняно недавно. Т-регуляторні клітини впливають на розвиток і експресію atopії та алергічної відповіді. Адаптивні клітини FOXP3+Treg визначають рівень толерантності слизової і пригнічують вироблення IL-4. Кількість цих клітин знижується при астмі та алергічному риніті та збільшується після імунотерапії, що асоціюється з індукцією IL-10 та TGF- β -продукуючих Tr-1 клітин, так само як і FOXP3-експресуючих IL-10 Т-клітин, з супресією в результаті оточення Th2-цитокінів. Відзначено, що при алергічних захворюваннях активація і експансія антиген-специфічних CD4+, CD25+ Т-клітин (Tregs) за допомогою фармакологічних засобів (стероїдів у низьких дозах і вітаміну D₃) сприяє розвитку антиген-специфічної толерантності. У слизовій оболонці носа у пацієнтів з хронічним алергічним ринітом частка В-клітин становить 20% від усієї популяції лімфоцитів, і недавні дослідження показують, що при сезонному алергічному риніті В-клітини здатні змінювати клас на IgE локально в слизовій оболонці носа. Крім того, як при сезонному, так і при хронічному риніті, спостерігається значне збільшення макрофагів у слизовій. Клітини Лангерганса являють собою важливу групу дендритних клітин, що характеризується експресією CD1 і гранул Бірбека. Їх кількість зростає після контакту з антигеном у пацієнтів з АР, можливо, тому що вони функціонують у верхніх дихальних шляхах як антиген-презентуючі клітини

Роль структурних клітин в алергічному запаленні

Багато років вважалося, що епітеліальні клітини виконують всього лише бар'єрну функцію, беручи участь у процесах секреції слизу і очищення слизової. Однак останні дослідження продемонстрували, що вони мають широкий спектр імуномодуючих властивостей, сприяючи викиду ейкозаноїдів, ендопептидаз, цитокінів і хемокинів (IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α , RANTES, TARC, еотаксин, SCF), а також експресії адгезійних молекул, таких як молекула міжклітинної адгезії-1 і VCAM-1, посилюючи таким чином алергічне запалення. Крім того, клітини носового



епітелію при алергічному риніті виділяють матриксні металопротеази MMP-2, MMP-9 і MMP-13 з експресією альфа/гамма FcεRI, HLA-DR і CD86, а також можуть презентувати антиген Т-клітинам. Білок Der p1 має здатність впливати на з'єднання епітеліальних клітин, збільшуючи проникність епітелію. Також відомо, що алергени за рахунок ензиматичної протеолітичної активності можуть викликати пряму активацію клітин, призводячи до виділення цитокінів та хемокінів, таким чином індукуючи запалення верхніх дихальних шляхів, незалежне від IgE-опосередкованих механізмів. Однак відносна важливість цих незалежних механізмів, у порівнянні з IgE-опосередкованими механізмами, залишається невивченою.

Тимічний стромальний лімфопоетин (ТСЛ), що продукується епітеліальними клітинами, індукує алергічне запалення, опосередковане дендритними клітинами. Недавні дослідження продемонстрували надлишкову експресію ТСЛ у пацієнтів з астмою, алергічним ринітом та носовими поліпами, локалізованими в епітелії, а дослідження на мишах свідчать, що опасисті клітини регулюють епітеліальну експресію ТСЛ при алергічному риніті, можливо, за допомогою експресії FcεRI IL-33 з сімейства IL-1, високі рівні якого спостерігаються при астмі. Інфільтрація ефекторними клітинами є ключовим моментом у розвитку таких алергічних захворювань як астма і алергічний риніт. Структурні клітини (клітини ендотелію) виконують дві функції, що мають значення для патогенезу алергічного риніту: 1) сприяють концентрації лейкоцитів у місці первинної реалізації імунної відповіді; 2) є важливим джерелом деяких цитокінів та хемокінів, таких як RANTES та еотаксин. Крім того, подібно до епітеліальних клітин, клітини ендотелію також мають властивість експресії H_1 -гістамінових рецепторів, і стимуляція гістаміном індукує активацію цих клітин. Чхання і водянисті виділення з носа повністю усуваються блокадою H_1 -гістамінових рецепторів. Однак утруднення носового дихання (носова блокада) лише частково реагує на типові антигістамінні препарати. Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів можуть зменшувати прояви блокади носа, але при цьому вони не мають синергізму з класичними антигістамінними препаратами. Це яскраво ілюструє те, що дія як H_1 -, так і H_2 -блокаторів відноситься до одного і того ж патологічного процесу, і що носова блокада, усувається тільки шляхом блокади як H_1 -, так і H_2 -рецепторів, а також вказує на те, що вона може бути наслідком стимуляції H_3 - і H_4 -рецепторів. H_1 -, H_2 -, H_3 - і H_4 -рецептори є структурами, які зв'язуються з білком G на мембранах багатьох ефекторних клітин. H_2 -рецептори, головним чином, стимулюються через 2-метилгістамін, що призводить до збільшення рівня IP_3 (інозиту-1, -4, 5-трифосфату) і Ca^{++} всередині клітини. H_2 -рецептори стимулюються за допомогою 4-метилгістаміну, а H_3 - і H_4 -рецептори відповідають на дію альфа-метилгістаміну, що призводить до того ж кінцевого ефекту – збільшення рівнів внутрішньоклітинного IP_3 і Ca^{++}



Персистуюче запалення при алергічному риніті

Структурні клітини (клітини епітелію), резидентні клітини (опасисті клітини) та клітини, що викликають інфільтративно-запальні зміни (еозинофіли, базофіли і Т-клітини) відіграють провідну роль у патогенезі персистуючого алергічного запалення. Цитокіни IL-4 та IL-13, що вивільняються із стовбурових клітин і Т-клітин, стимулюють синтез

IgE у В-клітинах, а також сприяють збільшенню місцевого синтезу IgE у слизовій оболонці носа у пацієнтів з алергічним ринітом. Дослідження показують, що в умовах алергічного запалення активовані опасисті клітини демонструють значну експресію високоафінного рецептора IgE та ліганда поверхневого антигену CD40, залученого до взаємодії Т- і В-клітин, які стимулюють вироблення IgE. Опасисті клітини мають також потенціал антиген-презентуючих клітин, і вивільнений ними IL-4 може «направляти» Т-хелпери по паттерну Th2, одночасно сприяючи апрегуляції експресії FcεRI в опасистих клітинах і базофілах. Ці дані свідчать, що опасисті клітини сприяють підтримці персистуючого алергічного запалення, а локально синтезований IgE, за рахунок апрегуляції експресії FcεRI в них, сприяє зв'язуванню IgE-Ag-комплексів. Ці комплекси, в свою чергу, збільшують чутливість опасистих клітин до алергену, що призводить до збільшення вироблення імуномодуючих цитокінів та хімічних медіаторів, посилюючи таким чином ефект каскаду реакцій IgE – IgE-рецептори опасистих клітин

Місцевий синтез IgE

Механізми місцевого синтезу IgE у слизовій оболонці носа на сьогоднішній день досить добре вивчені. Дослідження продемонстрували ефект «перемикання» між класами клітин (клас IgE) і збільшення числа IL-4-позитивних клітин. Провокаційні проби з алергеном *in vitro* свідчать про апрегуляцію IgE-продукуючих В-клітин. Місцево синтезований IgE відіграє згодом ключову роль в ампліфікації активності опасистих клітин шляхом апрегуляції експресії FcεRI у них і подальшим вивільненням медіаторів імунної відповіді

Назальна гіперреактивність

Пацієнти з АР, порівняно зі здоровою популяцією, виявляють збільшену симптоматичну чутливість до зовнішніх подразників, таких як тютюновий дим. «Візитною карткою» АР є гіперчутливість до специфічних алергенів, так само як і до неспецифічних стимулів (наприклад, сильних запахів), – феномен, відомий як «праймінг», причини якого, однак, залишаються неясними.

Можливо, що активовані запальні клітини збільшують проникність слизової, прискорюючи таким чином проникнення в них алергену і створюючи додаткові ділянки для антиген-специфічної стимуляції, чому сприяє також вивільнення медіаторів запалення.



Фактор росту нервів (ФРН), гіперекспресія якого спостерігається при алергічному риніті, тісно пов'язаний з розвитком гіперреактивності, що також асоціюється з розвитком алергічного запалення, яке об'єднує АР і астму. ФРН синтезується, відкладається і вивільняється в клітинах, які відіграють ключову роль у патогенезі алергічного запалення дихальних шляхів – опасистих клітинах, еозинофілах, CD4+, Т- і В-клітинах, а також у клітинах респіраторного епітелію. Опасисті клітини експресують і секретують ФРН, а решта клітин у пізній фазі запального процесу також сприяють вивільненню його в дихальних шляхах, що підтверджується зростанням рівня ФРН у мокротинні, отриманому в результаті бронхолаважу через 18 годин після провокаційної проби алергеном у пацієнтів з астмою

Мінімальне персистуюче запалення і системне запалення

Існують докази на користь існування мінімального персистуючого запалення навіть при ремісії АР і астми, що обумовлює необхідність довгострокового протизапального лікування для таких пацієнтів. АР не асоціюється тільки з місцевим запаленням слизової оболонки носа – запалення має і системний елемент. У пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, які не страждають на астму, провокаційні проби з алергеном призводили до

збільшення експресії адгезійних молекул, еозинофільної інфільтрації як у верхніх, так і в нижніх дихальних шляхах, та гіперреактивності бронхів. Ці результати свідчать про те, що назальна алергічна реакція призводить до системних запальних змін. У пацієнтів з АР експозиція алергену призводить до активації імунних клітин, включаючи Th2-лімфоцити, дендритні клітини, мононуклеари, опасисті та інші клітини як в носовій порожнині, так і в асоційованих з нею лімфатичних тканинах. Деякі Th2-клітини мігрують в кістковий мозок для подальшої стимуляції міграції запальних клітин, таких як базофіли, еозинофіли і попередники опасистих клітин до ділянок запалення

Роль нервової системи

Багато досліджень вказують на те, що провокаційні проби призводять до змін у функції нервової системи. Крім впливу на активність центральної нервової системи (ЦНС), експозиція

алергену і контакт з ним шкіри і слизових оболонок може призводити до патологічних змін на периферії. Крім збільшення проникності судин, гістамін зв'язується з чутливими нервовими закінченнями типу С. Нейрони чутливих нервів широко розгалужуються на дендрити як в епітелії слизових оболонок, так і під ним (перша та друга гілка трійчастого нерва). Їх деполяризація в епітелії може призводити до вивільнення різних нейротрансмітерів, таких як субстанція Р, кальцитонін-ген-споріднений пептид, що вивільняє гастрин-пептид, нейрокинін-А та активацію різних аксональних механізмів.



Вважається, що саме аксональні механізми відіграють провідну роль у патогенезі утворення лейкоцитарного інфільтрату, що стосується збільшення проникності судинних стінок. Тут відомості про роль і значущість їх суперечливі, і остаточною відповідь, мабуть, буде отримана тільки після проведення досліджень з використанням антагоністів тахікінінів, які блокують дію субстанції Р у пацієнтів з АР. Однією з головних функцій чутливих нервів є активація механізмів, відповідальних за посилення парасимпатичних рефлексів, що призводять, в свою чергу, до посилення виділень з носа. Гіпотези про зв'язок парасимпатичних нервових реакцій з реакціями на клітинному рівні вимагають подальших досліджень

Вплив провокаційних проб з алергенами на окремі складові нервової системи (E. Zawisza, 2003).

Нерви	Результат провокаційних проб	Патофізіологічні наслідки
Чутливі нерви шкіри	Підвищена чутливість	Розширення судин
Чутливі нерви слизових оболонок	Підвищена чутливість та збільшення виділень	Кашель, чхання, бронхоспазм
Центральна нервова система	Збільшення синтезу нейропептидів	Посилення рефлексів
Парасимпатичні ганглії	Покращення синаптичної активності	Збільшення напруження симпатичної нервової системи
Симпатичні ганглії	Збільшення синаптичної активності	Збільшення напруження парасимпатичної нервової системи
Парасимпатичні нерви, які не проходять через ганглії	Збільшення секреції ацетилхоліну	Спазм бронхіального дерева



ДІАГНОСТИКА

Основні симптоми у хворих на АР

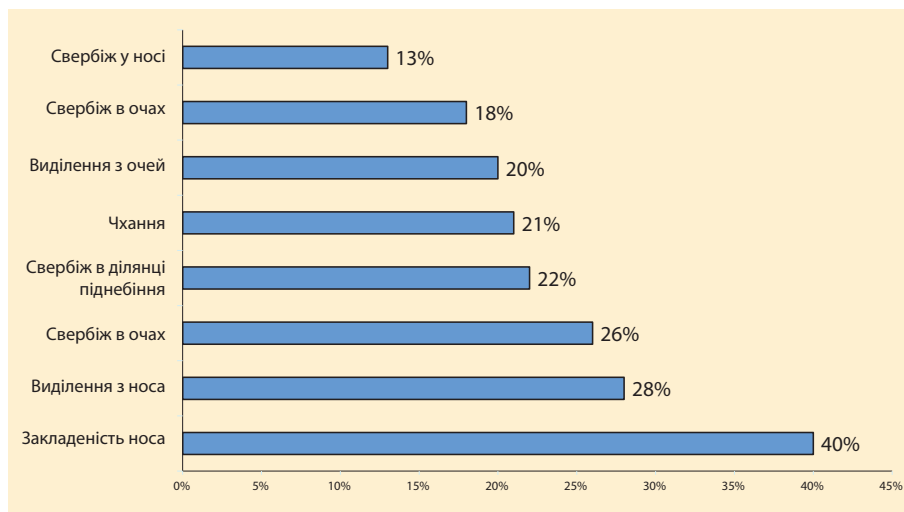
Рання фаза запальної відповіді

виділення з носа (ринорея)
утруднення носового дихання
чхання
свербіж у порожнині носа

Пізня фаза запальної відповіді (4–24 години)

запалення
помірна ринорея
обструкція носа з утрудненням дихання
закладеність вух

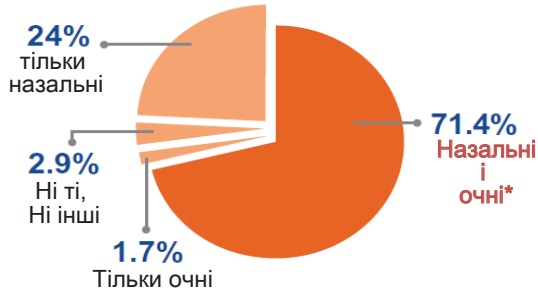
Частота клінічних симптомів у хворих на АР





Поширеність очних симптомів АР

Більше 70% пацієнтів з АР страждають одночасно від назальних і очних симптомів



* 21% пацієнтів очні симптоми турбують найбільше

Клінічні особливості основних форм алергічного риніту

Клінічні прояви	Інтермітуючий (сезонний) АР	Персистуючий (цілорічний) АР
Виділення з носа	Водянисті, рясні	Слизисті
Чхання	Нападами	Постійне
Закладеність носа	Періодично	Домінуюча ознака, особливо вночі
Зниження нюху	Рідко	Досить часто
Кон'юнктивіт	Зазвичай	Рідко
Супутній хронічний риносинусит	Не характерний	Часто
Вірогідність розвитку БА	10-40%	30-60%



Дані фізикального обстеження

Набряк та гіперемія кон'юнктиви

Набряк повік

Поперечна складка носа

Темні кола під очима

Набряк носових раковин

Найчастіші коморбідні захворювання

Гострий або хронічний синусит

Середній отит

Порушення сну або апное

Захворювання зубів (викликані надмірним диханням через рот)

Патологія глоткового та піднебінних мигдаликів

Дисфункція слухових труб

Характеристика варіантів перебігу

Легкий	Відсутність впливу захворювання на загальний стан, працездатність чи відпочинок хворих. Застосування лікарських препаратів – епізодичне
Середньотяжкий	Симптоматика АР ліквідується чи мінімізується, якість життя нормалізується при застосуванні відповідних лікарських препаратів
Тяжкий	Застосування лікарських засобів не ліквідує клінічні прояви (чи незначно впливає на клінічні прояви) і суттєво не покращує якість життя хворих

Ускладнений перебіг

- полісенсibiлізація (коли виникає гіперчутливість до алергенів різного походження)
- неспецифічна гіперреактивність
- синусит, поліпоз носа
- гострий та хронічний середній отит

Можлива трансформація АР у бронхіальну астму або одночасне існування обох захворювань



Діагноз

Діагноз ґрунтується на клінічних даних, анамнезі, а також на позитивній реакції при проведенні внутрішньошкірної проби (прик-тест), або виявленні антитіл sIgE до алергенів у сироватці крові

Прояви АР

Вухо: ретракція та порушення гнучкості барабанної перетинки

Ротоглотка: гіперплазія лімфоїдної тканини на задній стінці глотки (гіперплазія бокових валиків), гіпертрофія мигдаликів, порушення прикусу та високе готичне піднебіння

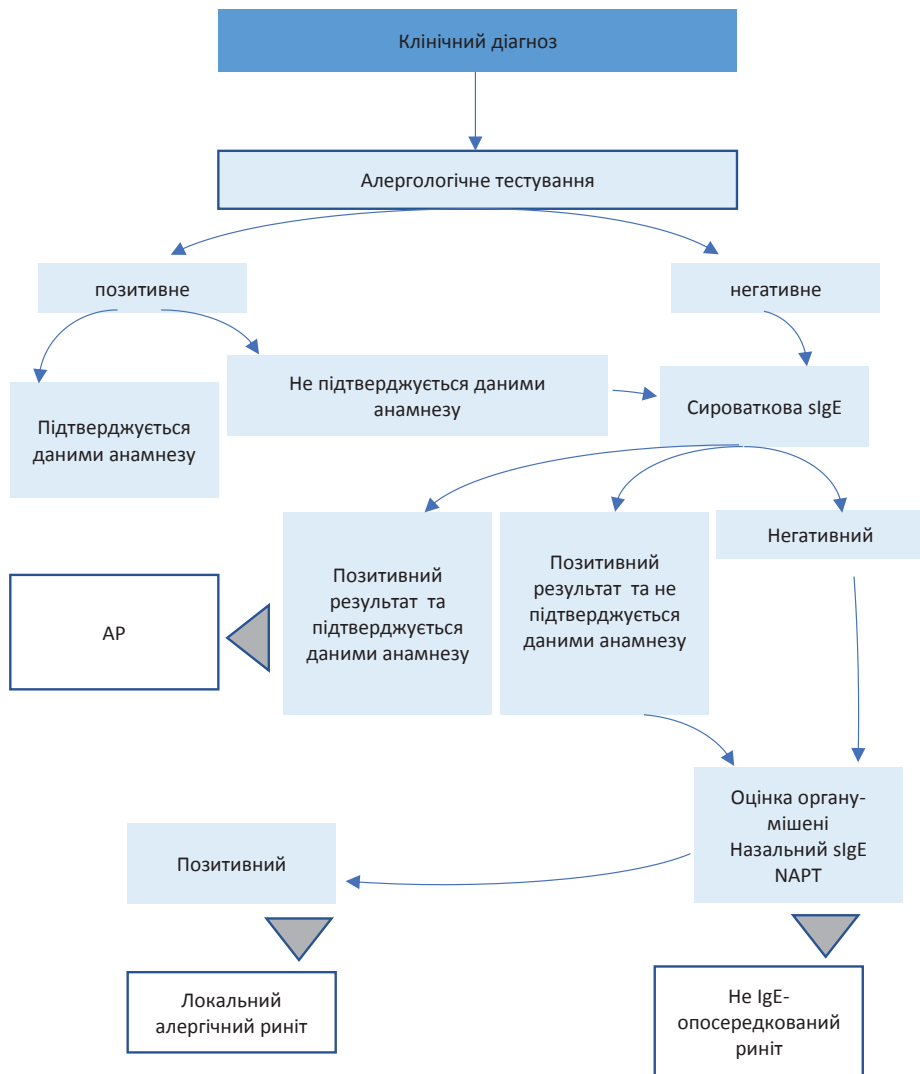
Очі: ін'єкція та набряк кон'юнктиви повік, з надлишковою сльозотечею, складки Денні – Моргана та темні кола під очима, що пов'язують із вазодилатацією або закладеністю носа

Складові діагнозу АР

Легкий перебіг	Середньої тяжкості	Тяжкий перебіг
Відсутність впливу захворювання на загальний стан, працездатність чи відпочинок хворих. Застосування лікарських препаратів – епізодичне	Симптоматика ліквідується чи мінімізується, якість життя нормалізується при адекватному лікуванні	Застосування лікарських засобів не ліквідує клінічні прояви (чи незначно впливає) та не нормалізує якість життя хворих



Діагностичні підходи при АР



Визначення «клінічний діагноз» передбачає, що це вірогідний діагноз, не підтверджений алерготестуванням



«Серед усього різноманіття методів та інструментів, що використовуються щомиті в кожному процесі, є завжди один метод та інструмент, який працює швидше та краще, ніж інші»

Фредерік Тейлор,

автор поняття «найкраща практика»
(англ. Best Practice)

Деякі аспекти діагностики АР у світлі найкращої клінічної практики (згідно з сучасними публікаціями)

- Не завжди для підтвердження діагнозу необхідне проведення специфічної алергологічної діагностики. Пацієнтам з легкими симптомами АР можна призначати лікування емпірично Ferri, 2017
- Специфічне алергологічне тестування показане пацієнтам із серйознішими симптомами або неясним діагнозом; хоча, безумовно, даний спосіб діагностики може бути призначений будь-якому пацієнтові. Специфічне тестування на алерген необхідно проводити в разі очікуваного призначення імунотерапії Quillen, Feller, 2006
- Специфічна алергологічна діагностика включає в себе внутрішньошкірний прик-тест, аплікаційну пробу (патч-тест) або аналіз сироватки *in vitro*. Внутрішньошкірний прик-тест і патч-тест швидко дозволяють оцінити результат; крім того, дерматологічне тестування краще через нижчу вартість Lang, 2010

Контрольне введення фізіологічного розчину натрію хлориду та гістаміну необхідне для диференціації реакції на укол від алергічної реакції, являючи собою відповідно негативний і позитивний контроль. Якщо у пацієнта позитивна реакція на введення фізіологічного розчину або негативна на введення гістаміну, слід визначати IgE в крові. Якщо у пацієнта відсутня реакція на гістамін, ймовірно, він приймає антигістамінні препарати

- Позитивні результати внутрішньошкірних прик-тестів, як правило, добре корелюють з причинним алергеном Marcdante, Kliegman, 2015
- Відтворюваність результату при повторному проведенні прик-тесту робить його надійним методом діагностики Ricketti, Cleri, 2009
- Не рекомендується проводити прик-тест вагітним через віддалений ризик анафілаксії. Кращим вибором для цієї популяції є аналіз сироватки або проведення прик-тесту вже після пологів Finkas, Katial, 2016



Дослідження IgE в крові рекомендується пацієнтам із захворюваннями шкіри, які можуть перешкодити інтерпретації внутрішньошкірного прик-тесту, з високим ризиком анафілаксії в анамнезі або, в разі відсутності якісних препаратів для проведення тесту та при лікуванні з використанням медикаментів, які можуть перешкодити тестуванню

- Недоліками аналізу крові є вища вартість, тривалий час очікування результату, а також можливість зниження чутливості проби, пов'язана з реакцією на травмування шкіри, хоча значимість цього факту в інтерпретації аналізу спірна. Існують різні способи оцінки сироваткового IgE до алергенів. Радіоалергосорбентний тест (RAST) був першою методикою, яку застосовували для визначення сироваткового IgE до розробки нових чутливіших методів. Сьогодні RAST більше не рекомендується до використання

Ferri, 2017

На даний час для визначення IgE використовують імуноферментні, імунохемілюмінесцентні аналізи. Серед нових технологій лабораторної алергодіагностики «золотим стандартом» вважають мультиплексний твердофазний імунофлуоресцентний аналіз (із використанням біочіпів) – технологія ImmunoCAP ISAC (ImmunoSolid-phase Allergy Chip)

- Важливо відзначити, що всі результати лабораторних досліджень мають бути підтверджені симптомами. Позитивний тест на алерген у пацієнта без алергічних симптомів вважається сенсibilізацією без виникнення симптомів. Тому проведення дослідження у асимптоматичних пацієнтів не рекомендується
- Дослідження IgE може виявляти ряд алергенів, які не є клінічно важливими, тому важливо співвіднести лабораторний результат і клінічну картину. З діагностичною метою бажано використовувати стандартизовані алергокомпоненти. Для досягнення оптимальних результатів при виборі алергенів клініцисти повинні керуватися наявністю симптомів у пацієнта і враховувати сезонність
- На результат можуть впливати навіть такі прості чинники, як відстань між точками введення алергену на шкірі, топографія нанесення алергену, спосіб введення, пора року та якість самого препарату, що залежить від терміну придатності та умов зберігання

Marcidante, Kliegman, 2015

Gentile et al., 2015

Ricketti and Cleri, 2009



-
- | | |
|--|----------------------|
| <p>○ Хоча шкірне тестування можна проводити у пацієнтів будь-якого віку, у дітей віком до 1 року позитивна реакція може не проявлятися через менший рівень загального IgE, що виробляється в цьому віці, а також від особливостей шкірного покриву. Останній фактор також актуальний у літніх пацієнтів і осіб з ушкодженнями шкіри від сонячного випромінювання</p> | Gentile et al., 2015 |
|--|----------------------|
-
- | | |
|---|--------------|
| <p>○ Дослідження сироватки може використовуватися як додатковий метод, оскільки шкірні проби в рекомендаціях із ведення алергії вважаються діагностичним тестом вибору. Якщо шкірний тест непереконливий, для підтвердження можна виконати тестування сироваткового IgE. Проте тестування шкіри з використанням високоякісних екстрактів алергенів і правильною технікою виконання залишається кращим методом. У процесі діагностики алергічного риніту вимірювання сироваткового IgE або еозинофілів у крові зазвичай не рекомендують. Середні концентрації загального сироваткового IgE та еозинофілів у крові при алергічному риніті підвищені, але результати дуже близькі зі значеннями у безсимптомних пацієнтів, тому корисність цього тестування обмежена</p> | Corren, 2014 |
|---|--------------|
-

Недоліки тестів *in vitro*:

- виявлення специфічного IgE (sIgE) до будь-якого алергену не є доказом, що саме цей алерген відповідальний за клінічну симптоматику;
- остаточний висновок та інтерпретацію лабораторних даних слід робити тільки після зіставлення з клінічною картиною і результатами розгорнутого алергологічного анамнезу;
- титр sIgE не завжди корелює з тяжкістю симптомів алергічного захворювання;
- відсутність sIgE в сироватці периферичної крові не виключає можливості IgE-залежного механізму, тому що місцевий синтез sIgE і сенсibilізація опастистих клітин можуть відбуватися і за відсутності sIgE у кровотоці (наприклад, при алергічному риніті);
- виключно високі концентрації загального IgE можуть за рахунок неспецифічного зв'язування з алергеном давати хибнопозитивні результати;
- ідентичні результати для різних алергенів не означають їх однакового клінічного значення, оскільки здатність до зв'язування з sIgE у різних алергенів може бути різною



-
- | | |
|--|-----------------|
| ○ Мазок із носа, забарвлений за Ханселом, виявляє еозинофілію, що вказує на алергію, однак потрібно мати на увазі, що еозинофілія також виявляється у пацієнтів з неалергічним еозинофіліїчним ринітом (NARES) та іншими неалергічними розладами | O'Connell, 2017 |
|--|-----------------|
-
- | | |
|--|----------------------------|
| ○ Еозинофілія в мазку з носа часто є хорошим предиктором клінічної реакції на назальну терапію кортикостероїдами | Marc dante, Kliegman, 2015 |
|--|----------------------------|
-
- | | |
|--|-----------------|
| ○ Для діагностики алергічного риніту рентгенографія не обов'язкова. Комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія можуть бути корисними, якщо є підозра на анатомічну аномалію, але ці дослідження не рекомендуються для оцінки алергічного риніту | O'Connell, 2017 |
|--|-----------------|
-
- | | |
|---|-----------------|
| ○ Для пацієнтів з наявністю симптомів, які не реагують на медикаментозну терапію, й атипичних для алергічного риніту, ефективним є проведення КТ додаткових пазух носа. Це, ймовірно, найточніший тест для оцінки запальної реакції в синусах. Стандартна рентгенографія при гаймориті наразі не рекомендується через низьку чутливість і специфічність | Standring, 2016 |
|---|-----------------|
-
- | | |
|--|--------------|
| ○ Волоконно-оптична риноскопія використовується для візуалізації носових дихальних шляхів. Цей діагностичний метод допомагає в диференціальній діагностиці алергічного риніту і, як правило, призначається пацієнтам з атипичними симптомами або неадекватною відповіддю на лікування. | Corren, 2014 |
|--|--------------|
-

Риноларингофіброскопи забезпечують огляд верхніх та задніх відділів носа, глотки й гортані, вони дозволяють оглянути приносові пазухи та отвори євстахієвої труби. Якщо гнучкі ендоскопи можуть використовуватися багатьма клініцистами, то жорсткі ендоскопи використовуються фахівцями-оториноларингологами з метою діагностики та хірургічних втручань у порожнині носа або пазухах

-
- | | |
|--|--------------------------|
| ○ Інші методи дослідження, такі як дослідження пікової швидкості вдиху через ніс, акустична ринометрія та риноманометрія, можуть оцінити прохідність дихальних шляхів, але інтерпретація та відтворюваність результатів є лімітованими, тому вони не використовуються в рутинній практиці, а застосовуються виключно з науково-дослідною метою | Scadding, Scadding, 2016 |
|--|--------------------------|
-



- Частина пацієнтів може страждати від проявів місцевого алергічного риніту, при якому на фоні симптомів, типових для захворювання алергічної природи, відсутній специфічний IgE в крові, і негативний прик-тест. При локальному алергічному риніті специфічний IgE ідентифікується тільки в слизовій носа. Цим пацієнтам для підтвердження клінічного діагнозу необхідна провокація алергеном безпосередньо на слизову носа. Складність виконання безпечних, надійних досліджень з назальними алергенами обмежують можливість широкого застосування цієї процедури в клінічній діагностиці

Corren,
2014

Лабораторні дослідження при АР

Специфічний IgE (на пилок, цвіль, домашні тварини, таргани, кліщ домашнього пилу)	Підвищені рівні вказують на сенсibilізацію і, як правило, корелюють із симптомами
Загальний IgE	Може бути підвищеним, але неспецифічним для алергічного риніту
Еозинофілія в мазку із носа	Назальна еозинофілія відзначається при алергічному риніті, а також при поліпах носа, алергічному грибковому риносинуситі, NARES, місцевому алергічному риніті
Еозинофілія периферичної крові	Може виявлятися, але це неспецифічний показник для алергічного риніту

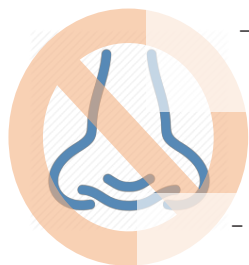


Основні клінічні симптоми та медіатори запалення

Симптоми

Провідні медіатори

Порушення носового дихання



– **гостра**
закладеність
носа

Гістамін (H_1), ПГ

– **тривала**
закладеність
носа

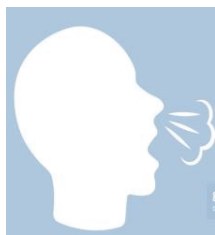
ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4,
ейкозаноїди, хемотаксичні
фактори (нейтрофіли,
еозинофіли)

Виділення з носа (ринорея)



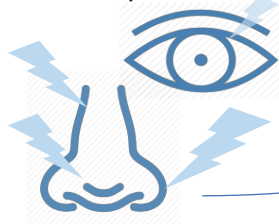
Гістамін (H_1)
ПГ
ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4

Чхання



Гістамін (H_1)
ПГ
ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4

Свербіж



Гістамін (H_1), простагландини

Гістамін (H_1), простагландини

Основні патофізіологічні механізми: стимуляція чутливих нервових закінчень, вазодилатація, стимуляція секреції слизу, набряк слизової



Диференційний діагноз

Симптоми	АР	Вазомоторний риніт	NARES	Синусит (гострий, хронічний)	Стани, пов'язані з анатомічними проблемами	Стани, пов'язані з онкологічними проблемами
Чхання	+	+	+	-	-	-
Свербіж (ніс, очі та ін.)	+	-	+	-	-	-
Закладеність носа	+	+	+	+	+	+/-
Кровотеча	-	-	-	-	+/-	+/-
Ринорея	+	+	+	+	+	+
Двобічні назальні симптоми	+	+	+	+	+/-	+/-

Альтернативний діагноз	Типові характеристики захворювання
Гострий риносинусит	Відчуття розпирання або болю в ділянці обличчя, гнійні виділення з носа; зубний біль в ділянці верхньої щелепи; неефективність деконгестантів; може спостерігатися фебрильна температура або кашель; типовим є розвиток на фоні загострення алергії або після вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів
Хронічний риносинусит	Відчуття розпирання або болю в ділянці обличчя, гнійні виділення з носа; температура зазвичай нормальна, цей стан може бути одночасно з АР, характерний хвилюподібний перебіг, хронічна гіпосмія
Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів	Самовільне припинення симптомів (ринореї з виділеннями водянистого характеру, кашлю, головного болю, субфебрильної температури), як правило, завершується впродовж 3-7 діб
Анатомічні структурні порушення	Включають викривлення носової перегородки, поліпи носа, збільшені носові раковини, гіпертрофію аденоїдів. Перешкода може бути односторонньою або двобічною і не завжди візуалізується при звичайному огляді носа
Смаковий риніт	Ринорея з виділеннями водянистого характеру, викликана гарячими (наприклад, супом) або гострими продуктами харчування, може супроводжуватися вираженою закладеністю носа
Медикаментозний риніт	Також має назву «рикошетного» риніту; спричиняється надмірним використанням деконгестантів; діагностика нескладна, вирішується шляхом збирання анамнезу; може маскувати основне захворювання – викривлення носової перегородки або АР
Вегетативна дисфункція (вазомоторний риніт)	Ринорея зі світлими виділеннями, закладеність носа, часто залежить від положення, може бути епізодичною. Вагітність може загострити симптоми. Розповсюджена патологія у геріатричних хворих



Побічна дія медикаментів	ЛЗ, що викликають симптоми риніту: блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори АПФ та альфа-блокатори
Атрофічний риніт	Також має назву «озена», спричиняється надмірною резекцією тканини носової раковини або недостатньою продукцією слизу, що призводить до сухості носа та утворення кірок. Може бути присутнім неприємний запах з носа
Гастроєзофагеальний рефлюкс	Часто є недіагностованою причиною постназального затікання, кашлю та відчуття комка в горлі. Може також спостерігатися охриплість або часта необхідність відкашлюватися
Неалергічний риніт	Часто виникає відчуття постназального затікання з мокротинням вранці

ЛІКУВАННЯ

Загальні принципи терапії АР

Терапія АР спрямована на ключові ланки патогенезу запальної реакції на відповідній фазі імунної відповіді. Виключення контакту з алергенами рекомендується для усіх пацієнтів, з особливим акцентом в окремих рекомендаціях (CRWG, BSACI, EEACI)

На ранній стадії першою лінією терапії є препарати, що нівелюють ефект виділення надмірної кількості гістаміну в результаті негайної IgE-опосередкованої імунної відповіді та відповідні патологічні ефекти на органи-мішені. До таких препаратів, насамперед, належать антигістамінні препарати (системної дії та інтраназальні (ИНГ)), що зв'язують рецептори гістаміну на конкурентних засадах. На пізній стадії виникає необхідність у комплексних препаратах, із впливом на кілька патогенетичних ланок імунної відповіді: (а) зниження активності опасистих клітин, які активують запалення, а також секрецію медіаторів внаслідок інтенсивної міграції Т-лімфоцитів, базофілів та еозинофілів в осередок запалення; (б) пригнічення синтезу цитокінів та хемокінів, прозапальних цитокінів та хемокінів (IL-4, IL-5, IL-13), GM-CSF і TNF- α , синтез яких посилюється опасистими клітинами в пізній фазі імунної відповіді, а також синтезу фосфоліпази A2. Препаратами вибору тут є інтраназальні кортикостероїди (ІНК), широкий спектр дії яких обумовлюється зв'язуванням зі стероїдними рецепторами різних тканин, що забезпечує протизапальний, протинабряковий і протиалергічний ефект. При відсутності клінічного ефекту від комбінованої терапії антигістамінними препаратами та ІНК, при тяжкому перебігу захворювання, призначається терапія антагоністами лейкотрієнових рецепторів (АЛР), з метою запобігання ефекту лейкотрієнів (LTA4, LTD4, LTE4) як найпотужніших медіаторів запалення на органи-мішені (закладеність судин носа, бронхоспазм, набряк). Серед додаткових препаратів, що застосовуються в терапії АР на ранній та пізній стадіях, розглядають також антихолінергічні препарати, кромони і антиконгестанти. У разі неефективності фармакологічної терапії пацієнту призначається специфічна імунотерапія (СІТ)



Виключення контакту з алергеном

Тяжкість перебігу АР безпосередньо пов'язана з концентрацією алергену в повітрі, а елімінація алергенів не тільки покращує перебіг захворювання, але і знижує необхідність призначення комбінованої терапії. Відповідно, як європейські (BSACI, EEACI), так і канадські (CRWG)

рекомендації містять постулати про ранню ідентифікацію потенційного алергену і виключення контакту з ним (тютюновий дим, пилок, домашні комахи) або повну його елімінацію по можливості (шерсть тварин). У рекомендаціях CRWG зроблений акцент на заходи, що дозволяють значно знизити ризик безпосереднього контакту з алергеном (тримати вікна закритими в сезон цвітіння рослин, підтримувати вологість у приміщенні на рівні менше 50% і використовувати спеціальну антиалергенну постільну білизну, а також фунгіциди проти домашніх комах). У рекомендаціях EEACI містяться інструкції з прання одягу при температурі не менше 60 °C і відсутності килимів та будь-яких килимових покриттів у спальні. За даними досліджень, повна елімінація алергену (наприклад, видалення з дому тварини, яка достовірно є джерелом алергенів) викликає істотне зниження симптомів АР протягом 4-6 місяців, тому інформація про необхідність виключення контакту з алергеном і доступні заходи профілактики повинні надаватися пацієнтові до початку лікування

Нижче представлений огляд різних груп препаратів, які використовуються в алгоритмі терапії АР відповідно до міжнародних рекомендацій

Антигістамінні препарати для системного застосування

Абсолютно всі рекомендації виступають проти застосування антигістамінних препаратів 1 покоління (хлорфенірамін, дифенгідрамін, прометазин) з огляду на вираженість їх побічних (седативних і антихолінергічних) ефектів та дуже короткого періоду напіввиведення, хоча ефект щодо ослаблення закладеності носа

слабше виражений у рекомендованих препаратів 2 покоління (лоратадин, цетиризин, терфенадин). Дані препарати не проникають через гемоенцефалітичний бар'єр, і, відповідно, їх седативний ефект значно слабший (лоратадин, мізоластин) або практично мізерний (фексофенадин). Крім безпосереднього впливу на симптоматику АР через блокади викиду гістаміну опасистими клітинами, вони ефективні при наявності супутніх захворювань (алергічний кон'юнктивіт, кропив'янка), а деякі з них, за даними нечисленних досліджень, навіть мають ефект щодо пригнічення активності лейкотрієнів як специфічних медіаторів запалення. Можливо, що завдяки даній комбінації, незважаючи на те, що більшість сучасних досліджень демонструє, що застосування ІНК на постійній основі ефективніше, ніж застосування антигістамінних препаратів 2 покоління в період загострення захворювання, антигістамінні препарати 2 покоління рекомендуються до застосування в якості 1 лінії терапії АР. Слід також враховувати, що кінцевою точкою даних досліджень було полегшення



зкладеності носа, в той час як відносно інших симптомів АР (зниження свербіжу, відчуття розпирання в носі, ринореї, а також симптомів з боку нижніх дихальних шляхів) дані препарати не поступаються за ефективністю ІНС, характеризуючись швидким початком фармакологічної дії. Крім того, використання антигістамінних препаратів 2 покоління для терапії АР асоціюється зі значним покращенням якості життя пацієнтів

Інтраназальні антигістамінні препарати (ІНГ)

Топікальне (інтраназальне) застосування антигістамінних препаратів 2 покоління (азеластин, олопатадин, левокабастин) рекомендується BSACI в якості першої лінії терапії при легкому/помірній тяжкості перебігу захворювання, в той час як при тяжкому перебігу вони можуть використовуватися як додаткова терапія на тлі лікування ІНК. Вони не мають седативного ефекту і можуть викликати тільки місцеве подразнення; застосування азеластину також асоціюється з таким побічним ефектом як зміна смакового сприйняття. Дані щодо ефективності їх відносно ІНК щодо симптомів АР суперечливі. Більшість рекомендацій виділяє можливість їх застосування в якості препарату «швидкої допомоги» в екстрених ситуаціях з огляду на ранній (до 15 хвилин) початок фармакологічної дії, а рекомендації AAO і ARIA дозволяють клініцистам призначати їх в якості терапії першої лінії при сезонному (ARIA, AAO) та цілорічному (AAO) риніті

Інтраназальні кортикостероїди (ІНК)

Завдяки системній протинабряковій, проти-запальній та протиалергічній дії та потужній доказовій базі, дана група препаратів призначається як терапія першої лінії для пацієнтів із середньотяжким персистуючим або тяжким перебігом захворювання у всіх рекомендаціях (рівень доказовості А). BSACI рекомендує призначення ІНК у всіх випадках, коли терапія системними антигістамінними препаратами неефективна, а також при тяжкій закладеності носа або супутньому поліпозі. Дані досліджень не дозволяють виділити переваги на користь окремого препарату; усі препарати цієї групи мають хороший профіль безпеки, переносимість та ефективність щодо симптомів АР, включаючи закладеність носа, хоча щодо швидкості фармакологічної дії вони поступаються ІНГ. Саме ефект щодо швидкості «розблокування» носового пасажу і зменшення закладеності носа є провідним аргументом в американських рекомендаціях; покращення перебігу супутніх захворювань (астма) на тлі застосування ІНК також є важливим критерієм на користь їх вибору в якості першої лінії терапії. Крім того, ІНК перевершують АЛР щодо як швидкості полегшення закладеності носа, так і зниження симптомів ринореї. Саме тому ААО не рекомендує призначення АЛР в якості терапії першої лінії, вважаючи за краще ІНК в якості препаратів вибору



Постійне використання ІНК під час сезону алергенів є ефективнішим, ніж їх епізодичне застосування при загостреннях АР, хоча в рандомізованих клінічних дослідженнях доведено, що навіть коротке курсове застосування флутиказону є ефективнішим, ніж плацебо. При всіх позитивних ефектах ІНК, пацієнта слід інформувати про можливі побічні ефекти від їх застосування (сухість носа, печіння, кров'яністі виділення з носа та епістаксис), а схему лікування слід планувати так, щоб перший прийом препарату відбувся за кілька днів до контакту з алергеном (наприклад, напередодні початку сезону при сезонному АР), з урахуванням фармакологічного профілю кортикостероїдів, максимальна концентрація в крові яких досягається протягом декількох днів

Кортикостероїди для системного застосування

Призначення препаратів цієї групи зустрічається тільки в рекомендаціях ЕЕАСІ та BSACI. BSACI рекомендує їх лише в комбінації з ІНК (із розрахунку 0,5 мг/кг ваги, під час прийому їжі курсами 5-10 днів) у разі дуже тяжкої обструкції носового дихання/закладеності носа, а також як допоміжний засіб напередодні важливих заходів, коли пацієнту необхідне максимально повне відновлення носового дихання в короткі терміни. ЕЕАСІ допускає використання системних кортикостероїдів також у випадках, якщо симптоми АР з тяжким перебігом персистують більше 3 тижнів, а ІНК неефективні. Як рутинна терапія АР системні кортикостероїди не застосовуються, зважаючи на відсутність клінічних досліджень, які дозволили б визначити оптимальну дозу, режим дозування і ефективність даної групи препаратів

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛР)

У більшості протоколів не рекомендується призначати АЛР в якості першої лінії терапії. Вони розглядаються як препарати другої лінії в разі неефективності системних антигістамінних препаратів, ІНК або комбінації ІНГ + ІНК. Препарати мають хороший профіль переносимості й безпеки (монтелукаст); нечисленні побічні ефекти включають в себе висипання, синдроми з боку шлунково-кишкового тракту і головний біль. Хоча терапевтичний профіль даної групи препаратів можна порівняти з антигістамінними препаратами, дані щодо їх ефективності суперечливі; у деяких дослідженнях ефективність АЛР у зниженні симптомів АР всього на 5% перевершувала плацебо. Спектр індивідуальної чутливості до цієї групи препаратів значно ускладнює оцінку їх потенційної ефективності, проте достовірно підтверджено, що ІНК перевершують АЛР за ефективністю, а комбінована терапія з системними антигістамінними препаратами та ІНК не покращує результатів лікування. Потенційно вони можуть бути препаратом вибору при лікуванні пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та супутньою астмою

**Комбінована
терапія**

Більшість змін у клінічних протоколах 2016-2018 років стосуються саме комбінованої терапії. Більшість рекомендацій дотримуються загального постулату про необхідність призначення комбінованої терапії ІНК + ІНГ тільки в разі

неефективності терапії ІНК, ґрунтуючись на доказах на користь досягнення кращого клінічного ефекту, а також покращення комплаєнтності пацієнтів. Однак в ряді протоколів також розглядаються питання призначення специфічних комбінацій (ІНГ + ІНК, системні антигістамінні препарати + ІНК, ІНК + АЛР) при конкретному діагнозі (сезонний або цілорічний риніт). Так, рекомендації ААО (ступінь доказовості А) не рекомендують комбіновану терапію антигістамінними препаратами системної дії та назальними кортикостероїдами, дотримуючись принципу відсутності користі від призначення системних антигістамінних препаратів у разі неефективності ІНК. Аргументом на користь цієї рекомендації є РСІ, які підтверджують, що комбінація ІНК із системними антигістамінними препаратами не перевищує комбінацію останніх з плацебо за клінічною ефективністю в лікуванні АР. Альтернативно рекомендується застосування комбінації системних антигістамінних препаратів з антиконгестантами, хоча така комбінація посилює побічні ефекти останніх. Не існує достатньо доказів на користь комбінації системних антигістамінних препаратів з АЛР, або ІНК з АЛР. Найефективнішим засобом комбінованої терапії АР в разі неефективності монотерапії ААО вважається комбінація ІНГ + ІНК. Протоколи ARIA 2017 року (оновлення версії 2010 року) мають диференційований підхід до комбінованої терапії різних видів АР, що базується на даних РСІ. При неефективності монотерапії сезонного алергічного риніту ІНК, рекомендується комбінація ІНК і системного блокатора H_1 -гістамінових рецепторів. Комбінація ІНК + ІНГ має перевагу над монотерапією ІНГ. При цілорічному алергічному риніті краще терапія ІНК, ніж комбінація ІНК і системного блокатора H_1 -гістамінових рецепторів, а монотерапія системними антигістамінними препаратами має перевагу над терапією АЛР. Проте протоколи ARIA 2017 року містять також загальні рекомендації щодо принципів застосування комбінованої терапії як при сезонному, так і при цілорічному риніті, які можуть бути прийняті як постулати комбінованої терапії у пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання, підтверджені численними РСІ і рекомендаціями ААСІ/ААО:

- при призначенні антигістамінної терапії в якості терапії першої лінії може бути рекомендований або препарат системної дії, або ІНГ;
- в якості терапії першої лінії краще призначати ІНК, ніж ІНГ;
- при призначенні комбінованої терапії рекомендується комбінація ІНК + ІНГ



Антихолінергічні препарати

Даний клас препаратів згадується в рекомендаціях EEACI та BSACI. За даними різних досліджень, іпратропію бромід, що усуває м-стимулюючі впливи на гладку мускулатуру, є ефективним щодо зниження носової секреції при АР, проте не усуває закладеності носа і не знижує інтенсивності чхання. Системні побічні ефекти препарату не виражені, однак сухість слизової й епістаксис можуть спостерігатися при його тривалому застосуванні. З огляду на дозозалежність побічних ефектів і необхідність регулярного застосування препарату для досягнення ефекту в лікуванні АР, препарат рекомендується тільки при персистуючій ринореї

Кромони

Кромоглікат натрію добре переноситься і не викликає вазоконстрикторної дії. Інгібуючи грануюлюяцію опасистих клітин та індукцію медіаторів запалення, кромони мають незначний ефект щодо зниження закладеності носа. Хоча в кількох дослідженнях було показано, що ефективність кромонів не поступається терфенадину, вона є значно нижчою, ніж у ІНК та системних антигістамінних препаратів. Тому кромоглікат натрію може застосовуватися тільки в якості додаткової терапії при АР легкого ступеня тяжкості

Антиконгестанти

Дані щодо ефективності даного класу препаратів у зниженні закладеності носа суперечливі; стимулюючи вазоконстрикцію шляхом активації альфа-адренергічних рецепторів слизової носа, вони мають тривалу дію (від 30 хвилин до 6 годин), сприяючи зниженню резистентності носових шляхів. З огляду на спектр побічних дій (тахікардія, артеріальна гіпертензія, посилення ринореї, подразнення слизової), їх застосування рекомендується з обережністю, короткими курсами до 10 днів, у специфічних випадках (наприклад, коли потрібно знизити резистентність носових шляхів перед призначенням ІНК). Цікаво, що комбінація ІНК з оксиметазоліном є ефективнішою у зниженні симптомів АР, ніж монотерапія ІНК або оксиметазоліном, проте, зважаючи на ризик розвитку медикаментозного риніту як побічного ефекту такої терапії, ця опція не розглядається в якості рекомендованої

Альтернативна медицина

Методи альтернативної медицини розглядаються в рекомендаціях CRWG і ААО. Тільки акупунктура має рівень доказовості D; при цьому вказується, що ефективність досягається лише при постійному довгостроковому лікуванні. Не існує рекомендації на користь фітотерапії або інших методів альтернативної медицини в лікуванні АР



Специфічна імуноterapia (CIT)

Згідно з усіма рекомендаціями, ЗВТ призначається пацієнтам з АР, які не відповідають адекватно на фармакологічну терапію. Ефективність ЗВТ у цій популяції пацієнтів підтверджується численними клінічними дослідженнями, однак з урахуванням ризику анафілактичних реакцій, ця терапія повинна застосовуватися тільки за показаннями у певній категорії осіб, де співвідношення «ризик – користь» оцінюється для кожного конкретного пацієнта. ЗВТ проводиться тільки фахівцем, що має відповідну кваліфікацію; для досягнення терапевтичного ефекту потрібно не менше 3 років, а симптоми АР можуть проявлятися у пацієнтів протягом декількох років після її закінчення. Сублінгвальна імуноterapia має сприятливіший профіль безпеки (найчастіші місцеві побічні реакції – прурит у ділянці ротової порожнини/вушної раковини, подразнення слизової оболонки горла; системні реакції зустрічаються рідко), з доведеною ефективністю щодо зниження симптомів АР і зменшення потреби в медикаментозному лікуванні. Однак для визначення дозування алергену і виділення субпопуляції пацієнтів, яким може бути рекомендований саме цей вид терапії, потрібні подальші дослідження

Хірургічне лікування

Хірургічне лікування показане тільки в рідкісних випадках пацієнтам, які не відповідають на консервативне лікування (рівень доказовості В-С). Ця категорія пацієнтів з АР має певні анатомічні особливості, що знижують ефективність фармакологічної терапії, наприклад, анатомічні деформації носової перегородки/кісткової піраміди носа



Ступенева терапія АР



Ступенева терапія алергічного риніту – досягнення повного клінічного контролю від застосування найменшої кількості медикаментів



Принцип ступеневого підходу до лікування алергічного риніту



Збільшення обсягу терапії / відсутність контролю симптомів АР – перехід на **крок вгору (step-up)**



Зниження обсягу терапії / досягнення і підтримка контролю симптомів АР – перехід на **крок вниз (step-down)**

Перш ніж посилювати терапію (step-up): перевірити ще раз діагноз та / або прихильність до лікування або вплив супутніх захворювань та / або анатомічних аномалій

Клінічний контроль алергічного риніту

- Оцінка критеріїв проводиться за останні чотири тижні, що передували консультації
- Слід враховувати наявність супутніх захворювань (астма, синусит, синдром нічного апное), оскільки їх загострення може вплинути на контроль риніту
- ↑ потреби в препаратах швидкої допомоги (в назальних деконгестантах) вказує на втрату контролю
- Будь-яке відхилення від цих критеріїв вказує на втрату контролю, тому може бути розглянута терапія step-up
- Рішення про терапію step-down слід приймати, оцінюючи клінічно безсимптомний період часу (контроль симптомів риніту) в результаті попередньої терапії

* Призначають коротким курсом (до 3-5 днів) у пацієнтів із тяжкою закладеністю носа поки не подіє адекватне патогенетичне лікування



Це стан хвороби, при якому у пацієнтів немає симптомів або симптоми не є обтяжливими, при можливості, комбіновані із здоровою або майже здоровою слизовою оболонкою



КРИТЕРІЇ КОНТРОЛЮ АР

СИМПТОМИ – симптоми відсутні (закладеність, ринорея, свербіння, назальне затікання).

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ – відсутнє порушення сну, нема порушення денної активності (навчання, робота, заняття у вільний час)

ДАНІ ОБ'ЄКТИВНОГО ВИМІРЮВАННЯ –

нормальний тест «дихання із закритим ротом»*

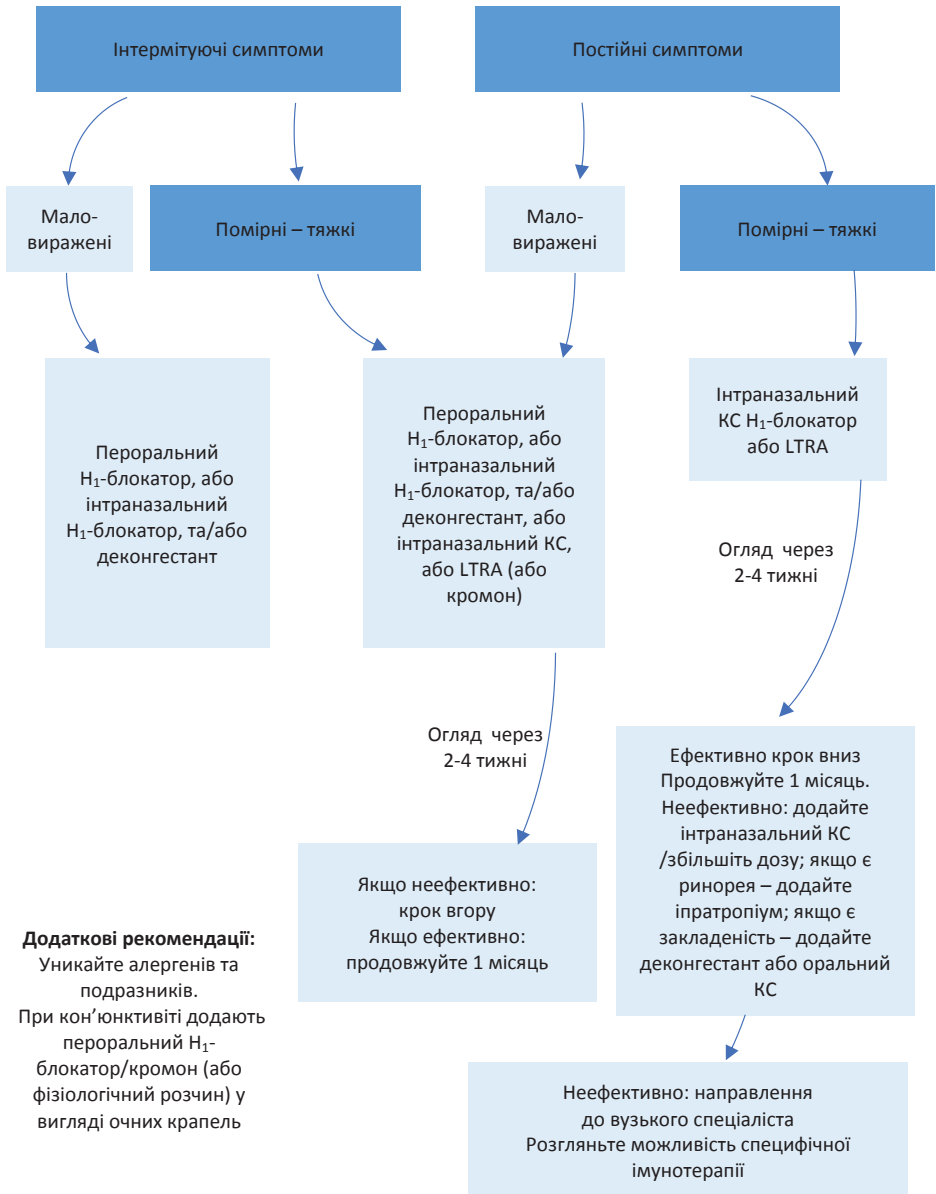
Порядок додавання лікарських засобів, який базується на симптомах

Послідовність (крок)	Обструктивні симптоми носа	Ринорея без обструкції	Коморбідна персистуюча астма
1-й	Інтраназальний кортикостероїд (КС)	Антигістамінний засіб	Інтраназальний кортикостероїд
2-й	Антигістамінний засіб +/- деконгестант	Інтраназальний кортикостероїд	Інгібітори лейкотрієнів або антигістамінні засоби, деконгестант
3-й	Інгібітори лейкотрієнів	Інгібітори лейкотрієнів	Якщо інтраназальний кортикостероїд використовувався раніше, слід додати антигістамінний засіб
4-й	Інтраназальний антигістамінний засіб	Інтраназальний антигістамінний засіб	Інтраназальний антигістамінний засіб
5-й	Інтраназальний стабілізатор опасистих клітин	Інтраназальний стабілізатор опасистих клітин	Інтраназальний стабілізатор опасистих клітин
6-й	Інтраназальні антихолінергічні засоби	Інтраназальні антихолінергічні засоби	Інтраназальні антихолінергічні засоби

* Пацієнта просять закрити рот і дихати виключно через ніс протягом 30 секунд



Лікування АР





CONCLUSIO*

АР є захворюванням, що істотно знижує якість життя пацієнта.

Алергічний риніт (АР) характеризується розвитком ранньої та пізньої стадії алергічного запалення й утворенням інфільтрату, який складається з різних клітин. Клітинна відповідь включає в себе хемотаксис і трансендотеліальну міграцію клітин, локалізацію їх у різних відділах слизової оболонки носа, активацію і збільшення життєвого терміну різних типів клітин, вивільнення ними медіаторів імунної відповіді, регуляцію синтезу місцевого і загального IgE. Така клітинна відповідь характерна для сенсibilізованих пацієнтів зі сформованими алергенспецифічними антитілами IgE, які зв'язуються з мембранами здорових та інших клітин. IgE-опосередкована реакція відіграє важливу роль у ранній фазі імунної відповіді; у пізній фазі імунної відповіді включаються перераховані вище механізми. Складна взаємодія між різними медіаторами, гістаміном, цитокінами, хемокінами, нейропептидами, адгезійними молекулами і різними типами клітин призводить до появи специфічного симптомокомплексу та назальної гіперреактивності. Патофізіологія АР далі ускладнюється залученням до процесу нервової системи, зв'язок реакцій якої з реакціями на клітинному рівні є об'єктом подальших досліджень.

Патогенетична терапія АР базується на впливі на ключові ланки запальної реакції ранньої та пізньої фази захворювання. Перед початком фармакологічної терапії усім пацієнтам слід рекомендувати виключення контакту з алергеном. Відповідно до сучасних рекомендацій, препаратами першої лінії є системні антигістамінні препарати 2 покоління або ІНГ/ІНК; при неефективності монотерапії може призначатися комбінована монотерапія (рівень доказовості А). «Золотим стандартом» комбінованої терапії є поєднання ІНГ/ІНК, однак специфічні комбінації (ІНК та системні антигістамінні препарати, системні антигістамінні препарати й антиконгестанти) можуть приписуватися різними рекомендаціями для специфічної терапії певного виду АР (сезонний або цілорічний АР). АЛР є препаратами другої лінії при відсутності ефекту від терапії антигістамінними препаратами/ІНК, але потенційно можуть бути препаратом вибору при лікуванні пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та супутніми захворюваннями (астма). Інші категорії препаратів, що застосовуються при лікуванні АР (антиконгестанти, кромони, антихолінергічні препарати), можуть використовуватися в якості додаткової терапії при наявності специфічних показань (наприклад, для зниження резистентності носових шляхів, вираженості носової секреції або закладеності носа). Застосування кортикостероїдів системної дії рекомендується тільки окремими протоколами як допоміжний засіб при тяжкому перебігу захворювання та вираженій закладеності носа. Не існує рекомендацій на користь ефективності методів альтернативної медицини в лікуванні АР, за винятком акупунктури (рівень доказовості D). При відсутності адекватної відповіді на лікування, пацієнтам показана ЗВТ, проведення якої вимагає оцінки ризиків та очікуваних ефектів у ретельно відібраної групи пацієнтів. Хірургічне лікування застосовується в рідкісних випадках, при відсутності відповіді на консервативну терапію, внаслідок зниження ефективності такого лікування через анатомічні особливості будови носової порожнини пацієнта (рівень доказовості B-C).

* Conclusio (лат.) – заключне речення, післямова, висновок.



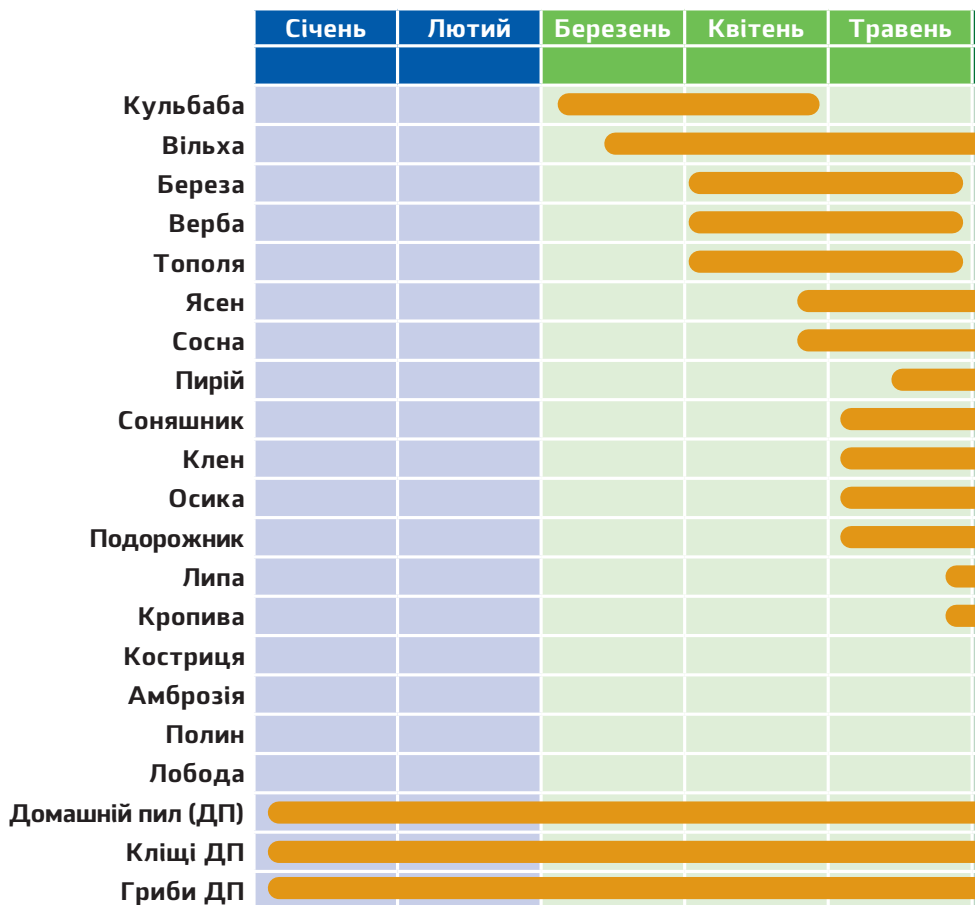
ЛІТЕРАТУРА

1. Попович В.И., Wilczyńska T., Кошель И.В. Modern Approaches to Pathophysiology of Allergic Rhinitis. 2019. Otolaryngology, Eastern Europe. Volume 2, No 2. pp 199-212.
2. Mark S. Dykewicz, MD; Dana V. Wallace, MD; Fuad Baroody, MD; Jonathan Bernstein, MD; Tim Craig, DO; Ira Finegold, MD; Faith Huang, MD; Desiree Larenas-Linnemann, MD; Eli Meltzer, MD; Gary Steven, MD, PhD; David I. Bernstein, MD; Joann Blessing-Moore, MD; Chitra Dinakar, MD; Matthew Greenhawt, MD, MBA; Caroline C. Horner, MD; David A. Khan, MD; David Lang, MD; John Oppenheimer, MD; Jay M. Portnoy, MD; Christopher R. Randolph, MD; Matthew A. Rank, MD; Workgroup Chair and Cochair: Mark S. Dykewicz, MD; Dana V. Wallace, MD. Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* xxx (2017) 1e23.
3. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2015, Vol. 152 (1S) S1–S43.
4. Small P, Keith P and Kim H. Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14 (Suppl 2):51. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7>.
5. Small P, Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, Bouchard J, Carr S, Cockcroft D, Denburg J, Desrosiers M, Gall R, Hamid Q, Hubert J, Javer A, Keith P, Kim H, Lavigne F, Lemiur C, Massoud E, Payton K, Schellenberg B, Sussman G, Tannenbaum D, Watson W, Witterick I, Wright E, The Canadian Rhinitis Working Group. Rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol*. 2007; 36 (Suppl 1): S5–27.
6. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis, 2008. *Clinical and Experimental Allergy*, 38, 19–42.
7. P. van Cauwenberge, C. Bachert, G. Passalacqua, J. Bousquet, G. W. Canonica, S. R. Durham (UK), W. J. Fokkens, P. H. Howarth, V. Lund, H.-J. Mallin, N. Mygind, D. Passali, G. K. Scadding, D.-Y. Wang. Position Paper. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116±134.
8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
9. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:838–44.
10. Sheikh, J. Allergic Rhinitis. *Medscape*, Dec 26, 2018.
11. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116:338–44.
12. Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100 (3): 264-271.
13. Benincasa C, Lloyd RS. Evaluation of fluticasone propionate aqueous nasal spray taken alone and in combination with cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Drug Investig*. 1994; 8: 225-233.
14. Lau SK, Wei WI, Van Hasselt CA, et al. A clinical comparison of budesonide nasal aerosol, terfenadine and a combined therapy of budesonide and oxymetazoline in adult patients with perennial rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1990; 8 (2): 109-115.
15. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, et al. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27 (2): 102-108.
16. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, et al. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 927-934.
17. Matreja PS, Gupta V, Kaur J, et al. Efficacy of fluticasone and oxymetazoline as the treatment for allergic rhinitis. *J Clin Diagn Res*. 2012; 6: 85-88.



СЕЗОННИЙ КАЛЕНДАР ЦВІТІННЯ РОСЛИН,

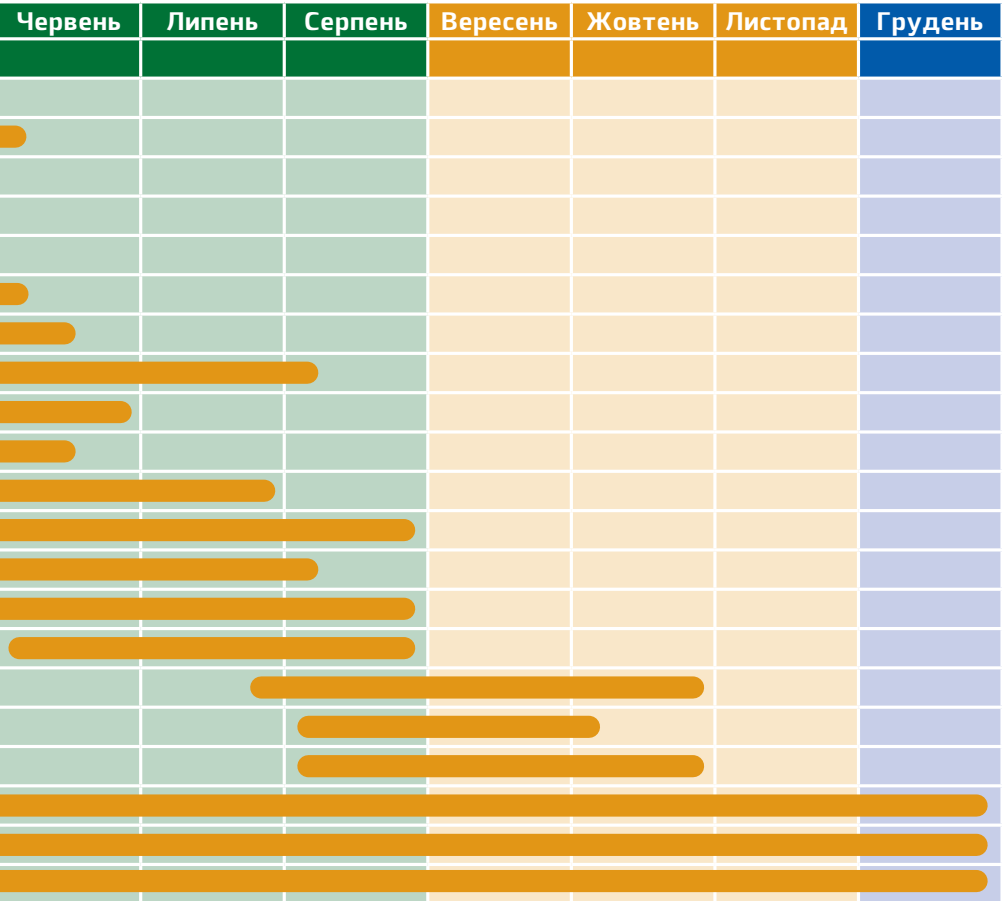
що можуть спровокувати алергічні реакції відповідно до ARIA (2017) та PRACTALL



Згідно Консенсусу WAO-ARIA-GA2 LEN

Перехресна реактивність – це феномен розпізнавання та зв'язування IgE-антитіл з наступним запуском імунної відповіді на схожі (гомологічні) молекули алергенів. **Наприклад**, IgE-антитіла, що зв'язують алерген Bet v 1 пилюку берези, також взаємодіють із алергеном Cor a 1 фундука завдяки структурній схожості (зазвичай мова йде про гомологію послідовностей первинної структури білків на 50-70%).

Контакт із домашнім пилом відбувається впродовж усього року. Однак кількість алергенів, з якими контактує людина перебуваючи в своїй оселі, збільшується саме в зимові місяці, за рахунок сповільнення циркуляції між повітрям всередині та зовні приміщення. Це призводить до загострення алергії на домашній пил в зимовий період



Примітка: авторський колектив і видавець зробили все можливе, щоб ця книга була точною, актуальною і відповідала прийнятим стандартам на момент публікації.

Автори, редактори і видавець не несуть відповідальності за помилки або упущення, а також за наслідки від застосування цієї книги, і не дають жодних гарантій щодо змісту книги. Будь-які лікувальні методики, описані в цій книзі, повинні застосовуватися читачами відповідно до професійних стандартів лікування, які використовуються з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів і виходячи з конкретної клінічної ситуації. Рекомендуємо читачеві завжди перевіряти інформацію щодо препаратів за затвердженими інструкціями для виявлення можливих змін у рекомендаціях щодо дозування і протипоказань. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, яким призначають нові препарати або засоби, які використовуються нечасто. Дозвіл на копіювання елементів для особистого користування або використання пацієнтами надається ТОВ «Доктор-Медіа-Груп».

© 2020  All rights reserved.

© ТОВ «Доктор-Медіа-Груп». Укладання, оформлення та дизайн, 2020.

ISBN

Усі права захищені. Ця інформація захищена авторським правом. Жодна частина не може бути відтворена, збережена в пошуковій системі або передана у будь-якій формі та будь-якими засобами, електронними, механічними, друкованими, записом або іншим чином, без письмового дозволу редакції.

Підписано до друку _____ р.

Формат 84x108 1/32.

Тираж _____ пр. Зам. №

Видавець:

ТОВ «Доктор-Медіа-Груп»

04074, м. Київ, вул. Оболонська, 39, оф. 18

Свідectво про внесення до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 4675 від 16.01.2014 р.

Надруковано з готових фотоформ
ТОВ «Видавничий Будинок «Аванпост Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3.