



Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фізіотрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

ЛОКАЛЬНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ ЯК НОВИЙ ЕНДОТИП ХРОНІЧНОГО РИНИТУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Хронічний риніт (ХР) поділяється на алергічний (АР) і неалергічний (НАР). АР зумовлюється реакцією на алергени, опосередкованою імуноглобуліном Е (IgE), тоді як НАР характеризується відсутністю алергічної сенсibiliзації. У літературі описано випадки незвичного перебігу АР із наявністю локального IgE в слизовій оболонці носа та позитивною відповіддю на назальний провокаційний алергенний тест, але без атопії в анамнезі. Цей стан нещодавно було визначено як локальний АР (ЛАР), який, імовірно, є новим різновидом ХР. ЛАР визначають як фенотип АР, що характеризується локалізованою назальною алергічною реакцією, а також негативними результатами шкірного алергенного прик-тесту та відсутністю специфічного IgE в сироватці крові. Діагноз ЛАР ґрунтується на позитивній відповіді на назальний алергенний тест. У цьому огляді літератури представлено новітні дані про патофізіологію, епідеміологію, клінічний перебіг, діагностику та лікування ЛАР, а також його місце в класифікації ринітів як незалежного ендотипу ХР.

Визначення риніту та його підтипів

Риніт – це загальний термін, який описує назальні симптоми, що виникають унаслідок запалення слизової оболонки носа. ХР є поширеним захворюванням із двома основними фенотипами – АР і НАР. АР асоціюється з назальними проявами риніту, котрі зумовлені опосередкованою IgE реакцією на вплив алергенів, тоді як НАР – це гетерогенна група назальних симптомів без алергічної сенсibiliзації.

АР може бути діагностований за допомогою шкірних або сироваткових тестів (зокрема, визначення IgE) та має чітко зрозумілу патофізіологію, тоді як НАР не має доступних діагностичних інструментів і чітких терапевтичних протоколів лікування й зазвичай є діагнозом виключення. Крім того, в пацієнтів із діагнозом АР може спостерігатися супутній НАР.

ЛАР – це новий ендотип АР, що характеризується виробленням специфічних назальних IgE-антитіл. В основі ЛАР лежить місцева назальна запальна реакція 2 типу (Т2) з участю тучних клітин, еозинофілів,

IgE, В- і Т-клітин. Пацієнти з ЛАР демонструють позитивну відповідь на назальний провокаційний алергенний тест у вигляді продукції назального IgE, триптази та катіонного білка еозинофілів після контакту з аероалергенами, але не мають ознак системної атопії.

Згідно з останніми дослідженнями ЛАР може бути діагностований у понад 45% пацієнтів, яким раніше було встановлено діагноз НАР (Rondón et al., 2011). ЛАР, подібно до АР, за різними класифікаціями поділяється на сезонний і цілорічний, інтермітивний і персистивний, а також легкий, середньотяжкий і тяжкий.

Як окремий ендотип ХР, ЛАР демонструє й симптоми, характерні для АР (назальна обструкція, ринорея, чхання, свербіж), і негативні результати шкірних прик-тестів та/або тестів на сироватковий IgE, наявність локального IgE та катіонного білка еозинофілів після контакту з аероалергенами, а також позитивний результат назального провокаційного алергенного тесту (рис.).



Рис. Назальні симптоми при ХР

Епідеміологія ЛАР

За даними літератури, поширеність ЛАР становить близько 25,7%. Він трапляється переважно в жінок і асоціюється з міським способом життя й обтяженим сімейним анамнезом з atopії (Rondón et al., 2012). Зокрема, в дослідженні, проведеному Hamizan і співавт. за участю 3400 осіб, повідомляється про 24,7% імовірність позитивного назального провокаційного алергенного тесту в пацієнтів із ринітом і негативними результатами шкірних прик-тестів і тестів на визначення сироваткового IgE. В іншому дослідженні тих самих авторів повідомляється про 10,2% частоту виявлення назального IgE серед 648 осіб із НАР (Hamizan et al., 2017, 2019).

ЛАР є поширенішим у середземноморських і західних країнах порівняно з країнами Північної та Східної Європи (Vardouniotis et al., 2020). ЛАР часто описують у дорослих, тоді як опис цього ендотипу в дітей трапляється рідко (Arasi et al., 2016). Проте поширеність ЛАР у дитячій популяції є вищою в західних країнах (36,7-66,6%) порівняно зі східними. За даними найбільшого дослідження ЛАР у педіатричній популяції (за участю 121 дитини зі встановленим діагнозом НАР і симптомами сезонного риніту) було описано ЛАР із сенсibiliзацією до декількох видів пилку (*Phleum spp.*, *Artemisia spp.* і берези) та позитивними назальними провокаційними тестами в 17 (16,6%), 6 (5,9%) та 9 (8,9%) пацієнтів відповідно (Krajewska-Wojtys et al., 2016).

Клінічні прояви ЛАР

Відповідно до останніх досліджень клінічна картина ЛАР характеризується назальними

симптомами (свербiж, водяниста ринорея тощо), виразність і перебіг яких подiбні до таких АР. Пацієнти з ЛАР зазвичай страждають на ХР із супутніми захворюваннями, проте не було відзначено асоціації ЛАР із тютюнопалінням (Rondón et al., 2012).

Найчастішим алергеном, асоційованим із ЛАР, є пиловий кліщ *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) (Powe et al., 2010; Rondón et al., 2014). За даними Tantilipikorn і співавт., Dp-асоційований ЛАР було виявлено у 24,2% дорослих учасників дослідження, що мали діагноз ХР і негативний результат шкірних прик-тестів (Tantilipikorn et al., 2021). Перебіг ЛАР описують як помірно тяжкий і персистивний, головним симптомом цього підтипу риніту є чхання, що відзначається частіше, ніж у разі НАР (Tantilipikorn et al., 2021). Існують докази можливого прогресування ЛАР до АР (Arasi et al., 2016; Becker et al., 2016). Перебіг ЛАР із часом має тенденцію до погіршення, з негативним впливом на якість життя пацієнта, появою персистивного риніту щораз вищого ступеня тяжкості, а також приєднанням кон'юнктивіту й астми (Rondón et al., 2017). Перші 5 років захворювання є критичним періодом із погляду розвитку ускладнень.

Ендотипи ХР

● ЛАР і АР

АР і ЛАР мають багато спільних клінічних ознак, як-от позитивна відповідь на назальний провокаційний алергенний тест, наявність маркерів локальної запальної реакції Т2 (в тому числі IgE в назальному секреті), а також значна частота розвитку астми (Campro et al., 2019). Попри те що існує багато

подібностей між цими станами, згідно з даними сучасної літератури ЛАР не є першою стадією АР; утім, його слід розглядати як диференційний діагноз у пацієнтів будь-якого віку із симптомами, що вказують на АР, але без ознак системної atopії. Для ЛАР характерний прогресивний перебіг із погіршенням якості життя та підсиленням виразності назальних симптомів; також описано випадки приєднання ураження бронхів і нижніх дихальних шляхів (Vozek et al., 2020), появи позитивних результатів шкірних прик-тестів і виявлення сироваткового IgE протягом декількох років спостереження за пацієнтами з ЛАР (Rondón et al., 2009; Smurthwaite et al., 2009; Kato et al., 2014).

Незважаючи на щораз більший масив даних, що відокремлює ЛАР як самостійну клінічну одиницю, система класифікації АР і його впливу на астму (ARIA) не розглядає ЛАР як окреме захворювання (Bousquet et al., 2008).

● ЛАР і НАР

НАР – це гетерогенна група захворювань із хронічними назальними симптомами. Діагноз НАР встановлюється після виключення ендоназальної інфекції й ознак АР і ЛАР (Jacobs et al., 1981). ЛАР не можна вважати «ідіопатичним ринітом» у межах групи НАР, оскільки в його основі лежить IgE-опосередкована реакція, що спричиняється добре відомими алергенами (Rondón et al., 2012). Імовірно, пацієнти з ЛАР являють собою підгрупу пацієнтів, у яких раніше було встановлено діагноз неалергічного риніту з еозинофілією – NARES (Hellings et al., 2017).

● ЛАР і астма

За даними Terada та співавт., ЛАР був асоційований із супутніми симптомами астми у 20-47% пацієнтів; також 50% пацієнтів із ЛАР продемонстрували позитивний результат метахолінового тесту. Ці самі автори описують позитивні результати бронхіального провокаційного алергенного тесту у 28,8% пацієнтів із ЛАР та 83,3% пацієнтів з АР, але в пацієнтів із НАР і здорових осіб бронхіальний провокаційний тест був негативним (Terada et al., 2022). У 83,3% пацієнтів з АР та 57,9% пацієнтів із НАР було діагностовано бронхіальну астму.

● ЛАР і кон'юнктивіт

У деяких пацієнтів із ЛАР можуть спостерігатися офтальмологічні симптоми, як-от почервоніння, свербіж, сльозотеча та печіння після контакту з алергенами. За даними літератури, особи, сенсibilізовані до алергенів пилку, є більш схильними до появи очних симптомів, аніж ті, хто реагує на пилових кліщів. В останніх літературних джерелах

описано офтальмологічний аналог ЛАР у неатопічних пацієнтів, що характеризується кон'юнктивітом і наявністю IgE в сльозі (Beken et al., 2020).

Діагностика ЛАР

Діагноз ХР встановлюється на підставі клінічного анамнезу й оцінки за допомогою передньої риноскопії й ендоскопії носа, які завжди треба проводити для виключення назальної інфекції, утворення кірок та/або анатомічних деформацій. Результати шкірних прик-тестів і титри алергоспецифічного IgE в сироватці крові є визначальними для діагностики АР (Altıntoprak et al., 2017; Hellings et al., 2017).

Назальний провокаційний алергенний тест і вимірювання рівнів IgE в назальному секреті мають найбільше значення для диференційної діагностики ЛАР і НАР, тоді як назальне цитологічне дослідження або біопсія можуть допомогти відрізнити запальну етіологію від нейрогенної (Hellings et al., 2017). Еозинофільне запалення за відсутності системної алергії може бути спричинене ЛАР, НАР з еозинофілією (NARES) або непереносимістю ліків (Hellings et al., 2017). Отже, назальний провокаційний тест є вкрай важливим для оцінки в клінічних умовах гіперчутливості пацієнта до алергенів, розрізнення різних ендотипів риніту (АР, ЛАР, НАР, професійний риніт та ін.) і точної ідентифікації ЛАР, а також визначення тактики терапевтичного менеджменту, в тому числі складу алергоспецифічної імунотерапії (АСІТ). Позитивним результатом назального провокаційного алергенного тесту є індукція алергічних симптомів, як-от чхання, свербіж у носі, ринорея та назальна обструкція, після введення антигену в порожнину носа. Недоліками цього діагностичного методу є його невисока доступність і складність у застосуванні, потреба в спеціальному обладнанні та навчанні медичного персоналу, а також обмежена безпечність і відтворюваність, особливо в дітей (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

За відсутності системної atopії наявність назального sIgE та позитивної відповіді на назальний алергенний тест підтверджує діагноз ЛАР. За даними Colavita та співавт., вимірювання IgE в назальній промивній рідині є простим і швидким методом діагностики ЛАР у дітей (Colavita et al., 2017). IgE зазвичай визначають у рідині назального лаважу під час природної експозиції алергену або після проведення назального провокаційного тесту (Rondón et al., 2007, 2008).

Тест активації базофілів є ще одним методом діагностики ЛАР, який має чутливість 50-66% і специфічність >90% у визначенні сенсibilізації



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

- | | |
|--|---|
| Діти 2–6 років: | 5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу |
| Дорослі та діти старші 6 років: | 20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу |



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



ТАБЛИЦЯ. Диференційна діагностика ХР. Діагностичні маркери ендотипів риніту

ХР	Шкірний прик-тест	Сироваткові IgE	IgE носових виділень	Назальний провокаційний алергенний тест	Тест активації базофілів
АР	+	+ (-)	+ (-)	+	+
НАР	-	-	-	-	-
ЛАР	-	-	+ (-)	+	+ (-)

до алергенів пилового кліща та пилку. На відміну від вимірювання рівнів IgE порожнини носа тест активації базофілів не потребує попереднього проведення назального алергенного тесту для підвищення чутливості (Eguiluz-Gracia et al., 2020; Gómez et al., 2013).

Огляд методів лабораторної діагностики, що використовуються для диференційної діагностики ендотипів ХР, подано в таблиці.

Лікування ЛАР

Терапією першої лінії при ЛАР є назальні кортикостероїди або антигістамінні препарати в якості монотерапії, або в комбінації між собою (Eguiluz-Gracia et al., 2020, 2019). Результати рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували, що АСІТ допомагає досягти контролю над назальними й офтальмологічними симптомами, зменшити потребу в медикаментозному лікуванні та покращити якість життя в пацієнтів із ЛАР (Eguiluz-Gracia et al., 2020, 2019; Wojas et al., 2020). Також застосування АСІТ може покращити назальні та бронхіальні симптоми, зменшити необхідність симптоматичного лікування в пацієнтів із ЛАР і астмою (Cantone et al., 2022; Hoang et al., 2022; Bozek et al., 2022).

Коли АСІТ не дає змоги досягти очікуваного терапевтичного ефекту, можливе додаткове використання препаратів біологічної терапії. За даними нещодавніх досліджень, комбінація біологічних препаратів й АСІТ може сприяти кращому клінічному ефекту та довготривалому стану толерантності до специфічних алергенів (Bozek et al., 2022).

Зокрема, в ході дослідження, проведеного Bozek і співавт., було показано, що біологічні препарати можуть підвищити ефективність АСІТ у пацієнтів із тяжким перебігом ЛАР. У цьому дослідженні оцінювалася ефективність омалізумабу в пацієнтів із цілорічним тяжким ЛАР у поєднанні з АСІТ або без неї. За даними авторів, цей терапевтичний протокол достовірно знижував рівень назального й сироваткового IgE та клінічну відповідь на назальний провокаційний алергенний тест (Bozek et al., 2022).

Висновки

ЛАР – це запальне захворювання, спричинене локальною алергічною реакцією 2 типу з виділенням IgE в слизовій оболонці носа. ЛАР характеризується відсутністю системних проявів атопії, а також негативними результатами шкірного алергенного прик-тесту та відсутністю специфічного IgE в сироватці крові. Діагноз ЛАР ґрунтується на позитивній відповіді на назальний алергенний тест. Дані літератури поки що не є однозначними у визначенні ЛАР як самостійного ендотипу ХР, попри те що більшість нещодавніх публікацій виділяють ЛАР як самостійну клінічну одиницю.

Із клінічного погляду ЛАР, АР і НАР – це різновиди ХР, що характеризуються подібними клінічними симптомами, як-от ринорея, чхання, свербіж і назальна обструкція. Разом із тим існують деякі відмінності між цими трьома підтипами. Тоді як риносинусит, середній катаральний отит, порушення сну та зниження якості життя є характерними для всіх підтипів ХР, коморбідні алергічні захворювання, як-от астма та кон'юнктивіт, частіше асоціюються з АР і ЛАР. Також повідомляється про підсилення симптомів із боку бронхів і нижніх дихальних шляхів, появу позитивних результатів шкірних прик-тестів і виявлення сироваткового IgE протягом декількох років спостереження за пацієнтами з ЛАР.

Золотим стандартом діагностики ЛАР залишається назальний провокаційний тест з алергенами. Іншими методами діагностики є визначення титру IgE в секреті слизової оболонки носа, а також тест активації базофілів.

Оскільки АР і ЛАР мають багато спільних клінічних і патофізіологічних особливостей, можна екстраполювати досвід лікування АР на ЛАР. Першою лінією терапії ЛАР є назальні кортикостероїди або антигістамінні препарати в якості монотерапії, або в комбінації між собою. Також існують дані про позитивний вплив АСІТ разом з фармакотерапією на виразність назальних та очних симптомів і покращення якості життя в пацієнтів із ЛАР. Коли АСІТ не демонструє очікуваних клінічних результатів, можливе додаткове використання препаратів біологічної терапії, зокрема омалізумабу.

Література

Cantone E., Detoraki A., De Corso E. Local allergic rhinitis: a different rhinitis endotype? Literature overview. Appl. Sci. 2022; 12: 11141. doi: 10.3390/app122111141.