

АЛЕРГИЧЕН РИНИТ

Патофизиологични механизми, определящи лечението

Алергичният ринит е най-честото алергично заболяване и най-честата форма на неинфекциозен ринит. Значимостта на заболяването се определя не само от високата му честота. АР оказва сериозно неблагоприятно въздействие както върху здравето на пациентите, така и върху качеството им на живот. Патофизиологичните механизми са добре изяснени и представени в настоящия обзор. Познаването им позволява правилен избор на поведение: елиминиране на контакт с алерген, фармакотерапия и имунотерапия. Подобен подход дава шанс за постигане на контрол при значителна част от пациентите с алергичен ринит.



д-р Пламена
Новакова

Клиника по
Клинична алер-
гология „УМБАЛ
Александровска“,
гр. София

Алергичният ринит (АР) е най-честото алергично заболяване и най-честата форма на неинфекциозен ринит. Засегната е около 30% от общата популация. Само в Европа от алергичен ринит страдат приблизително 100 милиона души, а в глобален мащаб около 500 милиона^[1]. И въпреки че толкова хора страдат от АР, той често се оказва недооценен от пациенти, а и от лекари, поради което дълго време остава нелекуван, а това води до сериозни последици^[2]. Значимостта на заболяването се определя не само от високата му честота. АР оказва сериозно неблагоприятно въздействие както върху здравето на пациентите, така и върху качеството им на живот. Пациентите са с

нарушен сън и съответно намалена производителност на работа или училище, изпитват психически или емоционални проблеми, по-често страдат от депресия. АР е скъпо заболяване, свързано със значителни директни (свързани с лечение) и индиректни (отсъствие от работа) разходи. АР е и най-мощният рисков фактор за поява на бронхиална астма, а лечението му има отношение към контрола на астмата^[3].

Алергичният ринит е IgE медирано възпалително заболяване на носната лигавица, което възниква при контакт с алерген и протича с кихане, ринорея и назална конгестия. Много често протича като риноконюнктивит. Основните антигени, които стимулират образуването на

IgE антитела, са аероалергените. Аероалергените биват два основни вида:

- *Indoor алергени* – алергени в затворени помещения: домашен прах, плесени, домашни любимци, хлебарки.
- *Outdoor алергени* – алергени на открито: полени, плесени.

За да се развие АР, условие е наличието на атопия, т.е. генетична предиспозиция за образуване на специфични IgE към иначе неагресивни компоненти на околната среда. Алергичното възпаление при АР преминава през три основни фази – фаза на сенсibiliзация; ранна фаза на алергична реакция и късна фаза.

След инхалиране аероалергените попадат върху назалната мукоза. Фагоцитират се от антиген-представящи клетки (гендритни клетки), които представят алергена на CD4 Т-клетките в регионалните лимфни възли. Това води до пролиферация на CD4 Т-клетките към Т-клетки, освобождаващи определени цитокини (IL-4,5,10,13). Тези цитокини предизвикват образуване на IgE антитела, специфични към съответния алерген. Специфичните IgE се залавяват за

рецептори на повърхността на мастоцити и базофили. Това е първата фаза на алергичното възпаление – сенсбилизация.

След повторен контакт със същия алерген при вече сенсбилизирани пациенти, имунният отговор протича в две фази – ранна и късна. Първоначално алергенът се разпознава и кръстосано се свързва със специфичните IgE на повърхността на мастоцити и базофили. Това води до дегранулацията на тези клетки. Отделят се медиатори на възпалението – преформирани (хистамин, протеази) и de novo синтезирани (левкотриени – C4, D4, E4 и простагландини – D2). Преформираните медиатори предизвикват вазодилатация, увеличена мукузна секреция и типична водниста ринорея. Хистаминът, който е и основен медиатор на ранната фаза, стимулира сензорните нервни окончания и предизвиква кихане и сърбеж. Чрез H1 рецепторите върху парасимпатиковите ганглии се стимулира ринорея. Повишеният пермабилитет и вазодилатация на посткапиларните венули причинява начална назална обструкция. Простагландините и левкотриените засилват назалната конгестия. Това е ранната фаза на имунния отговор, която започва минути след контакт с алергена.

Около 4-6 часа след алергенната стимулация, ранната фаза на алергична реакция е последвана обикновено от късна фаза. Тази фаза продължава около 18-24 часа. Освободените през ранната фаза цитокини стартират каскада от събития. Повишава се експресията на адхезионни молекули и се активира миграцията на еозинофили, неутрофили, базофили, мастоцити и CD4+Th2 клетки в lamina propria на назалната мукоза. Тези клетки се активират и също стават източник на възпалителни медиатори (еозинофилен катионен протеин, главен базисен протеин). Тези медиатори увреждат епитела и задълбочават започналата през първата фаза назална конгестия. Това е късната фаза на алергичното възпаление и назалната конгестия е нейна основна изява. Именно назалната конгестия се оказва най-драматичната изява на алергично възпаление и най-сериозно влошава качеството на живот на пациентите^[4,5].

Цел в лечението на АР е възстановяване-



то на нарушената функция на горните дихателни пътища и последващото от това нормализиране на социалната активност, съня и повишаване качеството на живот на пациента. Тоест да се постигне контрол на заболяването. От друга страна, стратегия в лечението на АР е и да се създаде толеранс към алергените – „обучение“ на имунната система да не реагира към тях чрез т.нар. алерген-специфична имунотерапия.

Пациентите с АР трябва да бъдат достатъчно добре информирани относно характера, хода, развитието на заболяването, факторите, които могат да го обострят и нуждата от лечение. Необходимо е да се изяснят целите на лечението, както и възможните нежелани реакции. Пациентът става активен участник в процеса на своето лечение, което значително увеличава придържането към терапията и нейната ефективност.

Избягване на контакт с алергени

Напълното избягване на контакт с алергена е много трудна и често невъзможна задача. Опит за намаляване на поленовата експозиция например е ежедневното измиване на лицето и косата, носене на слънчеви очила, използване на антиполенови филтри на климатици в жилища и автомобили. Престоят на открито през периодите на висока поленова концентрация трябва да бъде ограничен. При алергия към домашен любимец контактът с тях следва да бъде преустановен. При АР има и назална хиперреактивност към фактори като цигарен дим, промени в температурата на

средата, запрашен въздух и др. и следователно експозицията на такива стимули по възможност трябва да се ограничава. Спазването на тези мерки е важно, но не може да осигури пълно елиминиране на алергена, поради което фармакотерапията е задължителна.

Фармакотерапия на АР

Антихистамини за орално и локално приложение

Трябва да се използват само неседативни антихистамини от втора генерация. Антихистамините от първа генерация са отхвърлени от лечението на АР поради преминаването на кръвно-мозъчната бариера, изразения им седативен ефект и намаляване на когнитивните възможности^[6]. Неседативните антихистамини (втора генерация) ефективно повлияват симптомите кихане, ринорея, сърбеж на носа, както и очните симптоми. Има публикации за ефекта на втора генерация антихистамини (desloratadine, levocetirizine, bilastine) върху назалната конгестия, въпреки че най-мощни за това се оказват назалните кортикостероиди. Антихистамините от групата на неседативните имат не само противоалергичен ефект, но и модулират алергичното възпаление. Поради това ежедневният прием е по-ефективен от приема „при нужда“.

Интраназалните неседативни антихистамини имат предимство пред оралните в бързия ефект върху симптомите кихане, ринорея, назален сърбеж. Те обаче нямат ефект върху очните симптоми. Създават и неприятен кисел послевкус, което може да намали комплайънса. Оралните и на-

зални антихистамини са първа стъпка в лечението на АР при деца.

Интраназални кортикостероиди

Интраназалните кортикостероиди са медикаменти от първи избор при умерено тежък/тежък АР. Оказват мощно противовъзпалително действие върху назалната мукоза. Те осигуряват контрол върху алергичното възпаление. Имат ефект и върху късната фаза на алергична реакция, като се справят с еозинофилното възпаление – основният тип възпаление при алергия. Постига се висока локална концентрация с минимален риск от нежелани системни ефекти. Мета-анализи доказват, че назалните кортикостероиди са най-ефективни за справяне със симптомите на АР. Те мощно повлияват назалната конгестия, един от най-мъчителните симптоми, както и ринореята, кихането и сърбежа. Поради наличието на назо-окуларен рефлекс за някои от интраназалните кортикостероиди е доказано значимо повлияване на очната симптоматика. Подобряват и качеството на живот. Парентерално приложение на кортикостероиди е недопустимо за лечение както на деца, така и на възрастни пациенти с АР.

Левкотриенови антагонисти

Левкотриените имат важна роля в патогенезата на АР. Предизвикват едем, секреция, конгестия и инфилтрация. Затова антилевкотриените се препоръчват като допълнителна терапия за пациентите с АР. Montelukast е най-добре проученият за тази индикация. Ефективно повлиява ринореята, очната симптоматика и назалната конгестия както на деца, така и на възрастни. Подобрява качеството на живот. Оказва ефект върху целия дихателен път

ФАКТ

Човешката кръв е безцветна. Хемоглобинът, един пигмент, присъстващ в червените кръвни клетки, е отговорен за червения цвят на кръвта.



и по този начин намалява и бронхиалната хиперреактивност. Това го прави ценен, особено при пациенти с поленова алергия и прояви на алергичен ринит и сезонна астма.

Кромони

Кромоните ефективно повлияват кихането, ринореята, особено при пациенти с полиноза и са с отличен профил на безопасност. Доказано е, че по-високи дози, което означава по-чест прием, повишават ефекта върху симптомите. По-честият прием обаче може да намали придържането към терапията от страна на пациента и с това да намали ефективността им.

Деконгестанти

Оралните деконгестанти (pseudoephedrine) в комбинация с антихистамин имат ефект върху назалната конгестия и синергичен ефект с антихистаминовата съставка. Странични реакции от приложение то са ансомния и сухота в устата. Препоръчват се като допълнение към терапията и като облекчаващ медикамент. Назалните деконгестанти имат умерен ефект върху назалната конгестия и трябва да се употребяват само при нужда в кратък курс – до 7-10 дни. Продължителното им приложение води до обратен ефект – набъбване на носната лигавица и влошаване състоянието на ринита (ринитис медикаментоза). Не се препоръчва употребата им при деца.

Алерген-специфична имунотерапия

Имуноterapiaта е имуномодулираща терапия, която цели да се нор-

мализира имунния отговор при контакт с алергени^[7]. Постига се баланс между IL-4 секретирани Th2 клетки и IL-10 секретирани регулаторни Т клетки, което се оказва решаващо за индуциране на имунен толеранс. Алерген-специфичната имунотерапия е особено ефективна при поленова алергия. Индуцирана е при пациенти с умерено тежък/тежък алергичен ринит. Алерген-специфичната имунотерапия води до сигнификантно намаляване на назалните и очни симптоми, нуждата от симптоматично лечение, подобрява се качеството на живот. Това е единственият подход, който осигурява дълготраен ефект и след приключване на терапията. Алерген-специфичната имунотерапия осигурява траен контрол върху симптомите, намалява риска от нова сенсibilизация и от развитие на бронхиална астма.

Патофизиологичните механизми са добре изяснени и представени в настоящия обзор. Познаването им позволява правилен избор на поведение: елиминиране на контакт с алерген, фармакотерапия и имунотерапия. Подобен подход дава шанс за постигане на контрол при значителна част от пациентите с алергичен ринит. ■

книгопис:

- Greiner AN, Hellings PW, Rotiroli G, Scadding GK. Allergic rhinitis; Lancet 2011; 378: 2112–22.
- Новакова С. Алергичен ринит – качество на живот. Алергия, хиперсензитивност, астма 2013; 115–21.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update Allergy 2008; 63(Supl 86 9–160.
- Pavankar R, Canonica G, Holgate S, et al. WAO White Book on Allergy 2011. 27–30.
- Akdis CA, Hellings PW, Agache I; GLOBAL ATLAS OF ALLERGIC RHINITIS AND CHRONIC RHINOSINUSITIS, 2015.
- Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy 2010; 65: 459–66.
- Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1193-1195.