

Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом

А.И.Кирдеева, С.Я.Косьяков✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России». 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉serkosykov@yandex.ru

Взаимосвязь острого риносинусита и аллергического ринита полностью не изучена, в связи с чем остается открытым вопрос об особенностях терапии острого риносинусита у пациентов с сопутствующей аллергией. Множественные патомеханизмы, включающие особенности иммунного ответа, специфический цитокиновый профиль, молекулярные механизмы на уровне эпителиальных клеток и межклеточного матрикса, являются общими для аллергического ринита и риносинусита. Механизм действия топических глюкокортикостероидов заключается в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов, предотвращении миграции воспалительных клеток. Использование интраназальных глюкокортикостероидов с целью нивелирования аллергического воспаления может препятствовать развитию и повысить эффективность терапии острого риносинусита.

Ключевые слова: аллергический ринит, острый риносинусит, топические глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Кирдеева А.И., Косьяков С.Я. Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 91–94.

Short Survey

The characteristics of pathogenesis and therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis

А.И.Кирдеева, С.Я.Косьяков✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉serkosykov@yandex.ru

Abstract

The relationships between acute rhinosinusitis and allergic rhinitis are not fully understood, and therefore the question concerning the characteristics of ARS therapy in patients with concomitant allergy remains open. Multiple pathomechanisms including aspects of the immune response, specific cytokine profile, molecular mechanisms at the level of epithelial cells and intercellular matrix are common for allergic rhinitis and rhinosinusitis. The mechanism of TGCs action is inhibition of the synthesis of proinflammatory cytokines and preventing the migration of inflammatory cells. The use of intranasal glucocorticosteroids to leveling allergic inflammation may stop the development and increase the effectiveness of acute rhinosinusitis therapy.

Key words: allergic rhinitis, acute rhinosinusitis, topical glucocorticosteroids.

For citation: Kirdeeva A.I., Kosyakov S.Ya. The characteristics of pathogenesis and therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 91–94.

Введение

Термин «риносинусит» отражает анатомическое и патофизиологическое единство полости носа и околоносовых пазух (ОНП). Согласно литературным данным примерно 90% случаев неосложненных инфекций верхних дыхательных путей проходит на фоне рентгенологических изменений со стороны ОНП [1].

Аллергический ринит представляет собой воспаление слизистой оболочки полости носа, при котором тканевые эозинофилы и поврежденный эпителий слизистой оболочки играют ключевую роль за счет синтеза цитокинов и других провоспалительных медиаторов.

Результаты исследований о взаимосвязи рассматриваемых патологий варьируют в широких пределах. Многочисленные работы были посвящены изучению заболеваемости острым риносинуситом (ОРС) у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Наиболее достоверные результаты были получены для детской популяции [2, 3].

Роль аллергии в патогенезе хронического риносинусита подтверждена многочисленными исследованиями, в то время как взаимосвязь острого синусита и аллергического ринита полностью не изучена. В связи с этим остается открытым вопрос об особенностях терапии ОРС у пациентов с сопутствующей аллергией.

Патогенез острого вирусного риносинусита

Патогенез ОРС можно рассматривать с позиции взаимодействия факторов окружающей среды, местной иммунной системы и физиологии полости носа.

Вирус, попадая на слизистую оболочку носа и конъюнктивы, начинает процесс репликации, достигая значимых значений вирусной нагрузки через 8–10 ч. Симптомы заболевания таким образом проявляются уже в первый день заболевания. Наиболее частыми возбудителями ОРС являются риновирус, вирус гриппа и парагриппа [4].

Соустья ОНП имеют диаметр всего несколько миллиметров, что обуславливает высокую активность мукоцилиарной системы для физиологического транспорта секрета. Воспалительный ответ, вызванный острой инфекцией верхних дыхательных путей, приводит к назальной гиперсекреции, увеличению сосудистой проницаемости и трансудации слизи в полость носа и пазух, что тормозит работу мукоцилиарного транспорта. Данный процесс связан с блоком соустьей ОНП, нарушением оттока слизи из пазух и нормального газообмена [4, 5].

Вирусная инфекция распространяется в ОНП несколькими путями, одним из которых является высмаркивание. Высокое положительное давление, образуемое в полости носа в момент выдувания воздуха, способствует регургитации слизи в область соустьей пазух [5].

Вирусы также могут оказывать прямое токсическое воздействие на цилиарный эпителий. Комбинация явлений отека слизистой оболочки, изменения реологических свойств секрета и цилиарной дискинезии вызывают obstruction соустьев ОНП и приводят к развитию синусита [4–6].

Взаимосвязь аллергического ринита и риносинусита

Единая гипотеза, объясняющая механизм вирусиндуцированного воспаления дыхательных путей у пациентов с аллергией, отсутствует. В основном данный вопрос изучается экспериментально *in vitro* и на лабораторных животных.

Исследование аспирата из ОНП мышей, инфицированных *Streptococcus pneumoniae*, предварительно сенсибилизированных к овальбумину, показало, что тканевая эозинофилия коррелирует с уровнем нейтрофилов и бактерий. Предполагают, что аллергическая реакция в слизистой оболочке ОНП делала животных более чувствительными к инфекции [7].

Гистологические изменения слизистой оболочки полости носа у пациентов с острым синуситом и аллергическим ринитом включают выраженное утолщение базальной мембраны за счет увеличения количества миофибробластов и интерстициального коллагена, эозинофилию и скопление тучных клеток. Подобные изменения могут свидетельствовать, что у данной группы пациентов вирусная инфекция симулирует аллергическое воспаление [8].

В литературе встречаются описания нескольких возможных патомеханизмов, объясняющих взаимосвязь рассматриваемых патологий.

Один из предложенных механизмов связывает развитие синусита с сенсибилизацией к плесневым грибам, при этом каскад патологических реакций выглядит следующим образом: слизь, попадающая в ОНП, содержит вирусы, грибы, бактерии, которые прикрепляются к слизистой оболочке, стимулируют продукцию воспалительных интерлейкинов (ИЛ)-8, фактор некроза опухоли, муцина, миграцию воспалительных клеток, в частности полиморфно-ядерных лейкоцитов. Происходят выраженная десквамация эпителия и продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), повреждение клеток протеазами грибов, что способствует пассажу макромолекул антигенов на слизистую оболочку. Далее – выраженная активация тучных клеток, миграция эозинофилов и нейтрофилов. Также активно начинают синтезироваться муцин и лектин, изменяющие реологические свойства слизи. Плесневые грибы, присутствующие в ОНП, опосредованно активируют клетки иммунной системы, Т-хелперы 2-го типа и эозинофилы [9]. Заболевания связывают с грибами рода *Aspergillus alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Bipolaris*, а также с аллергической сенсибилизацией к грибам и бактериям-комменсалам слизистой оболочки.

Согласно результатам исследований, аллергическая сенсибилизация, подтвержденная кожными и серологическими пробами, характерна для значительного числа пациентов с эозинофильным риносинуситом. Ухудшение состояния при данной форме заболевания ассоциировано с воздействием аэроаллергенов. Исследователи связывают данную особенность с миграцией воспалительных клеток в ткань (эозинофилы, дендритные клетки, лимфоциты) с потоком лимфы [10].

Множественные патомеханизмы, включающие особенности иммунного ответа, специфический цитокиновый профиль, молекулярные механизмы на уровне эпителиальных клеток и межклеточного матрикса, являются общими для аллергического ринита и риносинусита. Изучение взаимосвязи между аллергией и синуситом связано термином SCUAD (тяжелое воспаление дыхательных пу-

тей), введенным в практику недавно. Под SCUAD понимают патологию верхних дыхательных путей, сочетающую аллергический и неаллергический ринит, а также хронический риносинусит с полипами и без, симптомы которой не контролируются стандартной медикаментозной терапией, рекомендованной ARIA и EPOS (2012 г.) [11].

Гипотеза тяжелого воспаления дыхательных путей заключается в том, что в основе рефрактерных к лечению случаев риносинусита с аллергическим ринитом лежит особый патогенетический механизм.

Экзогенные факторы, такие как бактерии или биопленки, взаимодействуя с клетками иммунной системы, приводят к ремоделированию ткани и фиброзу. Поллютанты и аэроаллергены у сенсибилизированных людей вызывают Th2-иммунный ответ, миграцию M2-макрофагов. Данные изменения происходят на фоне дефицита регуляторных Т-лимфоцитов, нарушения синтеза цитокинов ИЛ-2, ИЛ-5 ИЛ-25, ИЛ-33 и тимусного стромального лимфопротейна. Наблюдаются дисбаланс цитокинов и нарушение регуляции как Th1-, так и Th2-иммунного ответа [11, 12].

Таким образом, существует множество теорий, объясняющих механизм взаимодействия ОРС и аллергического ринита. Но всех их объединяет общая мысль о том, что аллергическое воспаление формирует благоприятные условия для развития инфекции, к которым относят преобладание Th2-иммунного ответа, повреждение эпителиального барьера, нарушение мукоцилиарного клиренса, механическую obstruction соустьев ОНП и др.

Влияние аллергического ринита на микрофлору ОНП

Согласно исследованиям последних лет, аллергическое воспаление в полости носа изменяет местную микрофлору, повышая восприимчивость организма к развитию ОРС [13]. Так, у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в период цветения отмечено повышение общего бактериального числа и индекса экологического разнообразия микроорганизмов.

Интерпретация полученных данных может иметь важное значение в практической медицине и изучении патофизиологии дыхательных путей. Изменения микробиоты при аллергическом рините способны привести к нарушению работы эпителия слизистой оболочки носа и местного иммунного ответа. Таким образом, медикаментозная регуляция аллергического воспаления может выполнять протективную функцию для микрофлоры дыхательных путей и препятствовать развитию ОРС. В качестве подобной терапии могут быть использованы топические глюкокортикостероиды (ТГКС).

Терапия ОРС с позиции доказательной медицины

Основными целями терапии как бактериального, так и вирусного риносинусита являются уменьшение инфекционного воспаления и устранение симптомов заболевания: носовой obstruction, ринореи, головной боли, лихорадки [14].

Анальгетики и антипиретики, в частности средства группы нестероидных противовоспалительных препаратов, относятся к симптоматической терапии и могут быть рекомендованы для снятия головной боли и лихорадки [15].

Ирригация полости носа физиологическим или гипертоническим раствором достоверно уменьшает необходимость использования симптоматического медикаментозного лечения. Возможными побочными эффектами ирригационной терапии являются дискомфорт и чувство жжения в носу. Также стоит отметить необходимость использования стерильного раствора: в литературе встречается клинический случай заболевания амебиазным энцефалитом вследствие промывания носа загрязненной водой.

Единичные исследования указывают на большую эффективность ирригационной терапии у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом [16, 17].

Пероральные деконгестанты могут быть полезны при применении коротким курсом 3–5 дней при ОРС и сопутствующей дисфункции слуховой трубы. Назначение препаратов должно происходить с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертензией, закрытоугольной глаукомой [14].

Эффективность пероральных деконгестантов в других случаях ставится под сомнение исследователями. Также стоит отметить ряд побочных эффектов, которыми обладают препараты данной группы.

Антигистаминные препараты неэффективны в терапии ОРС с позиции доказательной медицины. Более того, они вызывают чувство сухости в носу и сонливость, ксеростомию [14].

Муколитики, разжижая секрет, могут способствовать дренажу слизи и очищению слизистой оболочки. Тем не менее в литературе отсутствует доказательная база, свидетельствующая об эффективности данной группы препаратов [14, 15].

Интраназальные деконгестанты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии острого синусита, так как они вызывают ощущение улучшения носового дыхания. Доказательная база, свидетельствующая о необходимости использования деконгестантов в патогенетической терапии ОРС, отсутствует. Более того, в литературе встречаются единичные данные о том, что применение препаратов данной группы у экспериментальных животных вызывало воспалительную реакцию слизистой оболочки [14, 18].

Интраназальные глюкокортикостероиды. ТГКС являются препаратом 1-й линии терапии ОРС, эффективность которых среди взрослых и детей была доказана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

ТГКС рекомендованы Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии для терапии риносинусита. Данное руководство, известное врачам-оториноларингологам как European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, указывает на возможность использования ТГКС в качестве монотерапии риносинусита средне-тяжелого течения и в комбинации с антибиотиками в случаях тяжелых форм заболевания [19, 20].

Устранение воспаления является необходимым условием успешной терапии ОРС, а действие ТГКС направлено непосредственно на воспалительный ответ.

В случаях назначения ТГКС в качестве монотерапии препараты не повышают риск развития вторичной бактериальной инфекции или рецидива заболевания [21]. В случаях комбинированной терапии с антибиотиками у пациентов с бактериальной формой ОРС ТГКС также показали большую эффективность по сравнению с монотерапией антибактериальными препаратами [21].

ТГКС эффективно уменьшают проявления ОРС и сокращают время заболевания, при этом клинически значимое улучшение отмечается с первых дней лечения и сохраняется на протяжении всего курса лечения [20]. ТГКС являются важным компонентом терапии ОРС, что требует рассмотрения последних в качестве основы терапии заболевания.

Механизм действия ТГКС заключается в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов, предотвращении миграции воспалительных клеток. Молекулы вещества связываются с цитозольными глюкокортикоидными рецепторами, образуя комплекс, проникают в клеточное ядро, регулируют экспрессию генов, ответственных за процесс воспаления. ТГКС ингибируют раннюю и позднюю фазу аллергического воспаления, предотвращают проникновение воспалительных клеток в слизистую оболочку но-

са и препятствуют экспрессии растворимых медиаторов, таких как гистамин, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон, лейкотриены и фактор некроза опухолей [22, 23].

Также недавние экспериментальные исследования выявили влияние ТГКС на повышение экспрессии секреторного иммуноглобулина А, играющего важную роль в местной иммунной защите. Так, данный иммуноглобулин нейтрализует патогены и экзотоксины, а также способствует их агглютинации, препятствует прикреплению микроорганизмов к эпителию и их инвазии [24].

Данные механизмы способствуют устранению блока соустьей, дренированию ОНП и нормализации вентиляции.

Длительные курсы ТГКС безопасны, так как не вызывают атрофию и другие морфологические изменения слизистой оболочки, не влияют на работу реснитчатого эпителия и не снижают мукоцилиарный транспорт [25]. Системных побочных эффектов, в частности угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при использовании ТГКС в рекомендованных дозировках также отмечено не было [26].

Интраназальные глюкокортикостероиды, вероятно, обладают высокой эффективностью у пациентов, страдающих аллергическим ринитом.

Немногочисленные исследования указывают на роль ТГКС, гипоаллергенного режима и иммунотерапии в профилактике рецидивирующего риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом.

Заключение

Роль аллергии в патогенезе хронического риносинусита подтверждена многочисленными исследованиями, в то время как взаимосвязь острого синусита и аллергического ринита полностью не изучена. Инфекционное воспаление при аллергическом рините отличается более выраженным нарушением функций ОНП, что увеличивает риск развития ОРС и вторичной бактериальной инфекции. Существует множество теорий о механизме ассоциации ОРС с аллергией, которые объединяет общая мысль о том, что аллергическое воспаление формирует благоприятные условия для развития инфекции. Использование интраназальных глюкокортикостероидов с целью нивелирования аллергического воспаления может препятствовать его развитию и повысить эффективность терапии ОРС.

Литература/References

- Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *New Engl J Med* 1994; 330 (1): 25–30. DOI: 10.1056/NEJM199401063300105.
- Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol, Immunol Infect* 2001; 34: 57–62.
- Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Cur Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17 (3): 232–8. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32832ad3c0.
- Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (1): 1224–5.
- Mogensen C, Tos M. Quantitative histology of the maxillary sinus. *Rhinology* 1977; 15: 129.
- Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy* 2003; 58: 767–71.
- Blair C, Nelson M, Thompson K et al. Allergic inflammation enhances bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 424–9. DOI: 10.1067/mai.2001.117793.
- Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *Clin Experimental Immunol* 2004; 137 (2): 366–72. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02530.x.
- Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA et al. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1185–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.106210.
- Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi K. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Inflamm* 2016; 13: 11. DOI: 10.1186/s12950-016-0121-8.
- Prokopakis EP, Vlastos IM, Ferguson BJ et al. SCUAD and chronic rhinosinusitis. Reinforcing hypothesis driven research in difficult cases. *Rhinology* 2014; 52 (1): 3–8. DOI: 10.4193/Rhin.

12. Karatzanis A, Kalogjera L, Scadding G et al. Severe Chronic Upper Airway Disease (SCUAD) in children. Definition issues and requirements. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79 (7): 965–8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.02.024.
13. Choi CH, Poroyko V, Watanabe S et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasalmicrobiota. *Am J Rhinology Allergy* 2014; 28 (4): 281–6. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4050.
14. Patel ZM, Hwang PH. Uncomplicated acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Treatment. Uptodate. Literature review current through: Jan 2017.
15. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol – Head Neck Surg* 2015; 152 (Suppl. 2): S1–S39. DOI: 10.1177/0194599815572097.
16. Wang YH, Ku MS, Sun HL, Lue KH. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in atopic children. *J Microbiol, Immunol Infect* 2014; 47 (1): 63–9. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.08.018.
17. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD006821.
18. Bende M, Fukami M, Arfors KE et al. Effect of oxymetazoline nose drops on acute sinusitis in the rabbit. *Ann Otolaryngol Rhinology Laryngology* 1996; 105: 222. DOI: 10.1177/000348949610500309.
19. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol (Suppl.)* 2007; 20: 1–136. *Medscape J Med* 2008; 10 (4): 105.
20. Valerie J. Lund. Therapeutic Targets in Rhinosinusitis: Infection or Inflammation? *Medscape J Med* 2008; 10 (4): 105.
21. Zalmanovici A, Yappe J. Steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005149.
22. Mygind N, Nielsen LP, Hoffmann HJ et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl. 1): S16–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.115561>
23. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *Brit Med J* 1998; 317: 1624–9.
24. Aksoy F, Dogan R, Kocak I et al. Effect of Nasal Corticosteroid on Secretory Immunoglobulin A Measured in Rat Nasal Lavage: Experimental Study. *Otolaryngol – Head Neck Surg* 2015; 153 (2): 298–301. DOI: 10.1177/0194599815589073.
25. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol – Head Neck Surg* 2003; 129: 739–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2003.10.001>.
26. Zitt M, Kosoglou T, Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Safety* 2007; 30: 317–26.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кирдеева Елена Игоревна - аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Косяков Сергей Яковлевич – д-р мед наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: serkosykov@yandex.ru