

# Алергичният ринит – рисков фактор за астма (II част)

Доц. Пенка Переновска

Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“

## Резюме

Астмата и алергичният ринит са бреме за пациента и обществото. Астмата е свързана с висока цена за лечение, необходимост от хоспитализации и понякога – с фатален изход. Алергичният ринит не е животозаплахващо заболяване, но е досадно за пациентите, влошава качеството им на живот, изпълнението на служебните задължения при възрастните и посещаемостта в училище при децата. При пациентите с коморбидност не само че симптомите на алергичния ринит се добавят към астмата, но нелекуваният алергичен ринит може да комплицира терапията на астмата и да доведе до лош контрол. В проучването IMPACT за астма придружаващият алергичен ринит (при 60% от пациентите) е асоцииран с повишен риск от спешни визити и сигнификантно повишен риск от хоспитализации за астма. Следователно лечението на долните и горните дихателни пътища трябва да бъде комбинирано. Оптималното лечение на ринита може да подобри съпътстващата астма. Профилактиката и ранното лечение могат да предотвратят развитието на астма или да намалят тежестта на бронхиалните симптоми. ARIA препоръчва пациентите с алергичен ринит да се изследват за астма, а пациентите с астма – за алергичен ринит. Интегрираните модели за програми и терапевтични подходи предлагат астмата и алергичния ринит да се разглеждат като клинична изява на едно и също възпалително заболяване.

**Ключови думи:** алергичен марш, алергичен ринит, рискови фактори, бронхиална астма

## Allergic Rhinitis – A Risk Factor For Asthma (2<sup>nd</sup> part)

Penka Perenovska

Department of Pediatrics, University Hospital „Alexandrovska“

## Abstract

Asthma and allergic rhinitis are burden for patients and society. Asthma is associated with high treatment costs, require hospitalizations and sometimes lead to fatal outcome. Allergic rhinitis is not a life-threatening condition, but it is annoying for the patients, worsening their quality of life, limiting performance of duties in adults and school attendance in children. In patients with co-morbidity the symptoms of allergic rhinitis are added to the asthma, and when untreated allergic rhinitis may complicate the treatment of asthma and lead to poor control. In the IMPACT study for asthma, the accompanying allergic rhinitis (in 60% of the patients) is associated with an increased risk of emergency visits and significantly increased risk of hospitalizations for asthma exacerbations. Therefore the treatment of upper and lower airways should be combined. Optimal treatment of rhinitis may improve the concomitant asthma. Prophylactic and early treatment can prevent the development of asthma or reduce the severity of bronchial symptoms. ARIA recommends that patients with allergic rhinitis should be evaluated for asthma and patients with asthma – for allergic rhinitis. Integrated models of programs and treatment approaches suggest asthma and allergic rhinitis to be considered as clinical manifestations of the same inflammatory disease.

**Key words:** allergic march, allergic rhinitis, risk factors, bronchial asthma

„Алергичният марш“ – от атопичния дерматит през алергичния ринит към астма, е уникална концепция, за чието развитие са необходими допълнителни данни, не само от кохортните проучвания<sup>1, 3</sup>. В документите на ARIA (от август 2006) в колаборация със СЗО алергичният ринит се определя като хронично алергично заболяване с голям импакт върху астмата<sup>1, 16</sup>. На пръв поглед невинно заболяване, алергичният ринит се оказва не само медицински, но и социален проблем. Нарушаването на качеството на живот от ринита е почти същото като при средно тежка астма. Астмата е свързана с висока цена за лечение, необходимост от хоспитализации и понякога – с фатален изход. Алергичният ринит не е животозаплашващо заболяване, но влошава качеството на живот. Честото боледуване налага отсъствие на родителите от работа, често отсъствие на децата от детска градина и училище, значителни разходи за медикаменти. Най-честото алергично заболяване засяга от 10 до 25% от населението (средно за Европа през 2004 г. – 23%), 1–15% от децата на 6–7 години и 2–40% от децата в училищна възраст.

Астмата и алергичният ринит са често коморбидни заболявания<sup>19</sup>. ARIA препоръчва пациентите с алергичен ринит да се изследват за астма, а пациентите с астма – за алергичен ринит<sup>1, 3</sup>. Двете състояния се характеризират с възпаление на респираторната мукоза и се асоциират с едни и същи алергични и проинфламаторни медиатори, като хистамин, левкотриени и цитокини от алерген-активираните мастни клетки, еозинофили и Th2-лимфоцити<sup>4</sup>. Тъканната еозинофилия, характерна за алергичното възпаление, може да се наблюдава в горните и долните дихателни пътища след назална алергенна провокация при неастматични пациенти с алергичен ринит. Локалната алергенна експозиция може да има като резултат възпаление и на дихателните пътища.

## Клетки на възпалението

■ **Мастоцити:** Отключват IgE-медирана реакция срещу алергени, освобождават по нелиганден път редица медиатори, които имат директен бронхоконстрикторен ефект (хистамин, цистеинил левкотриени, простагландин D2 и др.) или привличат и ак-

тивират групи клетки. Освобождаване на медиатори от мастоцитите може да настъпи и по неимунен механизъм, предизвикан от неспецифични стимули (напр. по осмотичен път).

■ **Еозинофили:** Висок брой еозинофили се открива в дихателните пътища на астматично болни и той кореспондира с тежестта на протичане на болестта. Еозинофилите освобождават базични протеини, които увреждат епителните клетки, и растежен фактор, който е от значение за ремоделиране и настъпване на морфологични промени в тъканите.

■ **T-лимфоцити:** Установява се повишен брой Th2 с висока Th2 активност и понижен брой регулаторни T-лимфоцити. Чрез освободените интерлевкени IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 T-лимфоцитите влияят върху еозинофилното възпаление и синтеза на IgE от B-лимфоцитите.

■ **Дендритни клетки:** Взаимодействат с T-регулаторните клетки и стимулират пролиферацията на Th2 от T<sub>H</sub>1-клетки.

■ **Макрофаги:** Активират се от алергени и освобождават възпалителни медиатори и цитокини, моделиращи имунния отговор.

■ **Неутрофили:** Установяват се в по-голямо количество при пациенти с тежка астма, но тяхната роля не е окончателно изяснена.

Според ARIA (2001) алергичният ринит се подразделя на интермитентен и персистиращ и може да протече с лека симптоматика или да бъде умерено тежък и тежък. Рискови фактори са: алергени, тютюнопушене (активно и пасивно), замърсяване на въздуха в закритите помещения, озон, трафик, начин на живот. Важно значение имат и социално-икономическият статус, навиците в семейството, режимът на хранене, инфекциите. Corren<sup>7</sup> и Leynaert<sup>17</sup> установиха, че назалната провокация с алерген повишава бронхиалната реактивност при пациенти с алергичен ринит (независимо от това имат или нямат астма) и лечението на назалните симптоми намалява значително реактивността на дихателните пътища и симптомите на астма. Terreehorst установи, че алергията към домашен прах и групи аероалергени е асоциирана с коморбидност – астма и алергичен ринит. Клинични изследвания при алергията към домашен прах показват подобрение и на

астмата и на алергичния ринит след десенсибилизираща имунотерапия. Необходимо е прецизиране на мерките за избягване на алергена като част от обучителните програми за самоконтрол при деца, живеещи в зградски условия.

Деца с коморбиден алергичен ринит имат повече предписани лекарства и по-чести визити при ОПЛ, както и хоспитализации за астма, в сравнение с деца, които имат само астма. Corren<sup>7</sup> открива, че оптималният контрол на алергичния ринит е свързан със значително по-малък риск от посещения в спешни звена и хоспитализации за астма. Други изследвания показват, че целогодишният ринит е независим рисков фактор за астма при неатоични пациенти, както и за астма с начало в зряла възраст. Наличието на съпровождащ алергичен ринит при деца с астма е фактор, увеличаващ вероятността за хоспитализации и за по-голям общ брой дни в болница<sup>6</sup>.

Терапевтичното поведение при астма и алергичен ринит е насочено етиологично (елиминиране на клинично значимите алергени и провеждане на алергенна имунотерапия) и патогенетично – с медикаменти, които повлияват на възпалителния процес на ниво клетки, медиатори, антитела<sup>1,4</sup>.

Комплексният терапевтичен подход включва:

- ограничаване на контакта с алергена (когато това е възможно);
- фармакотерапия (табл. 1);
- специфична имунотерапия;

Медикамент	Кихане	Ринорея	Назална обструкция	Сърбеж	Очни симптоми
<b>H1-Антихистамини</b>					
Перорални	++	++	+	+++	++
Назални	++	++	+	++	0
Очни	0	0	0	0	+++
<b>Кортикостероиди</b>					
Назални	+++	+++	+++	++	++
<b>Кромони</b>					
Назални	+	+	+	+	0
Очни	0	0	0	0	++
<b>Деконгестанти</b>					
Назални	0	0	++++	0	0
Перорални	0	0	+	0	0
<b>Антихолинергични</b>	0	++	0	0	0
<b>Антилевкотриени</b>	0	+	++	0	++

Табл. 1. Повлияване на основните симптоми на алергия, ринит

- обучение на пациента;
- хирургично лечение (ПО СТРОГИ ИНДИКАЦИИ).

Антихистамините заемат централно място в лечението на алергичните заболявания. В търсене на по-добрия антихистамин са разработени и прилагани в клиничната практика различни медикаменти<sup>1, 5, 18</sup>. През последните десетилетия бяха разработени антихистамини от т.нар. „модерно“ второ поколение: Desloratadine, Fexofenadine, Levocetirizine, лишени от нежеланите ефекти на първо поколение и проявяващи и антивъзпалително действие. Някои от тях бяха забранени (Astemizole, Terfenadine – поради уължаване на PQ-интервала), а други (Mizolastine, Ebastine) не отговориха на изискванията за съвременен орален H1-блокатор:

- Бързо начало на действие;
- Резорбция, независима от приема на храна;
- 24-часово действие след еднократен прием;
- Липса на привикване (тахифилаксия);
- Липса на взаимодействие с цитохром P-450.

Назалните кортикостероиди (Beclomethasone, Budesonide, Flunisolide, Mometasone, Fluticasone) повлияват много добре на ринореята, кихането, назалната обструкция, сърбежа в носа, както и на очните симптоми<sup>16</sup>. Интраназалните кортикостероиди регулират пермеабилитета на съвовете и едема на назалната мукоза и инхибират ефекта на клетките на възпалението и активността на медиаторите. Лечението на алергичния ринит с назални стероиди и/или второ поколение антихистамини води до по-малък брой посещения в спешни звена и хоспитализации за астма. Комбинацията от назален спрей с кортикостероиди и перорален антихистамин е с по-добри резултати и с последващ подобър астма контрол<sup>5, 8, 11, 20</sup>.

Комплексната терапия – саниране на околната среда, обучение и медикаментозно лечение, изисква гъвкав подход, който да корелира с тежестта на болестта<sup>2, 10, 15</sup>. Все още въпреки доста големия прогрес в познанието и възможността за ефективно лечение, „алергичният марш“ продължава да е значително бреме за здравеопазването и здравните бюджети, а астма е на 25-то мяс-

мо сред всички причини за инвалидизиране сред възрастни и деца през 2001 г. Недобрият контрол и липсата на сътрудничество би могло да бъде следствие на прекалено сложна схема, неразбиране за ролята на поддържащите и контролиращите лекарства, при които не се очаква моментално подобрение, социални обстоятелства и др. Съзнателната липса на доверие би могла да се дължи на убеждението, че лечението е ненужно, несигурно и води „до пристрастяване“. Обзорите Asthma Insight and Reality (AIR) за хора, живеещи с астма, направени в няколко района на света, дават запис за хроничното и често ежедневно индивидуално бреме, носено от тези, които имат алергично заболяване, и за факта, че малцина от пациентите получават адекватна профилактираща терапия.

Изследователските програми са насочени към най-важните проблеми на лечението и профилактиката на алергичните заболявания и астмата. Програмите се състоят от различни работни пакети планове (WP), разработени в различни страни. Например:

- WP 2.1. Хранене (Великобритания) – работен план за съставяне на препоръки и политика, базирани на доказателства за лечение и профилактика на алергиите;

- WP 2.2.1. Инфекции – екологични въздействия;

- WP 2.2.2. Генетика на инфекциите (Мюнхен) – планът включва епидемиологични, имунологични и биологични проучвания;

- WP 2.3. Вътрешна и външна среда (Нидерландия) – проучвания върху факторите, които причиняват или усложняват астмата и другите алергии – замърсители на въздуха, озон, цветен прах, прах и т.н.;

- WP 2.8. Медицини грижи (Швеция) – работен пакет от проучвания върху различните системи за обслужване на алергично болни в Европа.

Европейски изследователски групи работят усилено за откриване на причините за алергичните заболявания и на нови съвременни средства за лечение. Изработени са няколко колективни проекта, финансирани от Европейския съюз. Една от програмите е ERA – Европейска изследователска зона. В настоящия момент се изпълнява нейното шесто издание, което има бюджет от 17 500 млн. евро.

Новите подходи за промоция на само-

контрола на астмата се изследват от години. До този момент има само едно добре структурирано изследване, оценяващо ефекта на обучението и последователността в лечението на ринита. Обучението за алергичен ринит е област, където по-нататъшно изследване е спешно необходимо, както и структурирано изложение за самоконтрол на алергичен ринит, интегрирано към самоконтрола на астмата. Софтуерът може да включва отчитанията за ВЕД, симптомните скали и употребата на медикаменти, необходимостта от допълнителна терапия или спешна намеса в болнично заведение. Програмите трябва да са насочени към нуждите на най-малко повлияните групи и да са съобразени с етническите и културните особености на таргетната популация. Развиване на умение да се живее с астма и ринит в ежедневието е жизненоважно, за да може пациентът да се превърне в „господар на болестта си“. Пациентите трябва да повишат общата и здравната си култура и да открият емоционалните ефекти от живот с хронично алергично заболяване, т.е. – включване на заболяването в ежедневието. Интервенционните стратегии са насочени към индивидуалните очаквания на пациента с ясно уточнени лични цели. Пациентите трябва да разберат основите на астмата и коморбидната връзка с алергиите и хроничния ринит. Те се нуждаят от адекватна информация за терапевтичните възможности и ефектите от лечението на астмата. Трябва да бъдат обяснени по разбираем начин приемливи и очаквани резултати от лечението.

Целите, споделени между обучаващия и пациента, трябва да са конкретно изброени (по списък). Необходимо е да се разискват вероятните причини за дълготрайна липса на сътрудничество – те трябва да се открият рано, за да се коригират.

Оценката на резултатите от всяка програма се прави обикновено след една година (веднага след програмата участниците може да се чувстват преситени с информация и временно да изпитат неувереност)<sup>12</sup>. Това е нормален феномен – в рамките на следващите няколко месеца пациентите се опитват да асимилират информацията и да въведат в практиката наученото. Около шест месеца след приключването на програмата трябва

ва да бъдат отчетени максимален ефект и полза.

Алергичният ринит не застрашава живота на пациента (след 40-та година е дори с тенденция към стихване), НО:

- Предизвиква значително страдание.
- Рисков фактор – нерядко еволюира към астма.

Значителни усилия и средства на мрежата GA<sup>2</sup>LEN ще се хвърлят в обучение на специалисти, разпространение на знания за алергията сред населението, за популяризиране на получените резултати от изследвания, информирани на засегнатите относно профилактичните и други програми<sup>9</sup>. Важна задача на мрежата е да помага на европейските и националните ръководители на здравеопазването при изпълнение на задачите им, свързани с алергичните заболявания: стратегии за първична и вторична профилактика, училищни програми, професионални планове, направления за диагностика и лечение на тези заболявания<sup>14</sup>. Идеята за контрол на алергичното възпаление при алергичен ринит и бронхиална астма е залегнало във всички консенсусни документи за профилактика и лечение на бронхиалната астма на световно, европейско и национално ниво. Това дава нови перспективи и в търсенето на по-добри терапевтично-профилактични програми.

### ■ Литература

1. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Workshop Expert Panel. Management of Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. Pocket Guide, 2001.
2. Bisgaard, H., P. Olsson, M. Bende. Effect of leukotriene D<sub>4</sub> on nasal mucosal blood flow, nasal airways resistance and nasal secretion in humans. – *Clin Allergy*, 1986, 16, 289–297.
3. Bousquet, J., P. van Cauwenberge, N. Khaltaev. Allergic rhinitis and its impact on asthma. – *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108 (suppl), 147–334.
4. Bousquet, J. the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. – *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109, 57–62.
5. Brooks, C.D, S. Francom, B. G. Peel et al. Spectrum of seasonal allergic rhinitis symptom relief with topical corticoid and oral antihistamine given singly or in combination. – *Am J Rhinol*, 1996, 10, 193–199.
6. Burr, M. L., H. R. Anderson et al. Respiratory symptoms and home environment in children. – *Thorax*, 1999, 54, 27–23.
7. Corren, J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? – *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99, 781–786.
8. Foresi, A. A comparison of the clinical efficacy and safety of intranasal fluticasone propionate and antihistamines in the treatment of rhinitis. – *Allergy*, 2000, 62 (12–14), p. 116.
9. Galant, S. P. et R. Wilkinson. Clinical prescribing of allergic rhinitis in the preschool and young school-age child: what are the options? – *Biodrugs*, 15, 2001, 7, 453–463.
10. Greiff, L. et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. – *Eur Respir J*, 1998, 11, 1268–1273.
11. Saenganigh, S., P. Assanasen et al, Azelastine on the Response to Nasal Allergen Challenge. *Laryngoscope*, Jan. 2002, 112, 47–52.
12. Shamssain, M. H. Prevalence and severity of asthma, rhinitis and atopic eczema, the North East study. – *Arch Dis Child*, 1999, 81, 313–317.
13. Spector, S. L. Overview of comorbid association of allergic rhinitis. – *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99, 773–780.
14. Juniper, E. F., P. A. Kline, F. E. Hargreave, J. Dolovich. Comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray, astemizole, and the combination in the prophylactic treatment of ragweed pollen-induced rhinoconjunctivitis. – *J Allergy Clin Immunol*, 1989, 83, 627–633.
15. Jonsson, B. A health economist's view. – *Eur Respir Rev*, 1995, 5, 271–274.
16. Kay, A. B. Allergy and allergic diseases. – *N Engl J Med*, 2001, 344, 30–33.
17. Kamps, A. W., R. J. Roorda, P. L. P. Brand. Peak Flow diaries in childhood asthma are unreliable. – *Thorax*, 2001, 6, 180–182.
18. Kamps, A. W., R. J. Roorda, J. L. Kimpen, A. W. Overgoor-van de Groes, L. C. van Helsdingen-Peek, P. L. Brand. Impact of nurse-led outpatient management of children with asthma on healthcare resource utilisation and costs. – *Eur Respir J*, 2004, 23 (2), 304–309.
19. Lane, S. J. Leukotriene antagonism in asthma and rhinitis. – *Respir Med*, 1998, 92, 795–809.
20. Llanes, S. J., S. Sur, J. A. Grant, R. Alam. Comparison of the effects of fluticasone and montelukast on early- and late-phase nasal allergic reactions. – *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107, p. 312.
21. Leynaert, B., J. Bousquet, C. Neukirch, R. Liard, F. Neukirch. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. – *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104, 301–304.