

НИИ МПС

**Основные
фенотипы
неинфекционных
неаллергических
ринитов**

2020 г.

к.м.н. Латышева А.Н.



- **Ринит** – острое или хроническое заболевание слизистой оболочки носа.
- **Ринит** — это воспаление слизистой оболочки носа, характеризующееся наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы 2 из следующих симптомов:
 - заложенность (обструкция) носа,
 - выделения из носа (ринорея),
 - чихание,
 - зуд в носу.

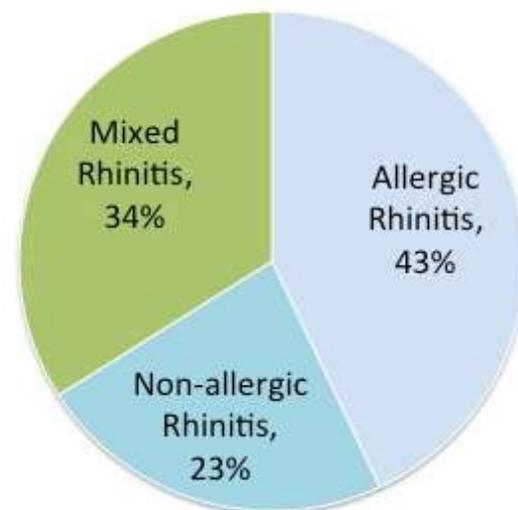
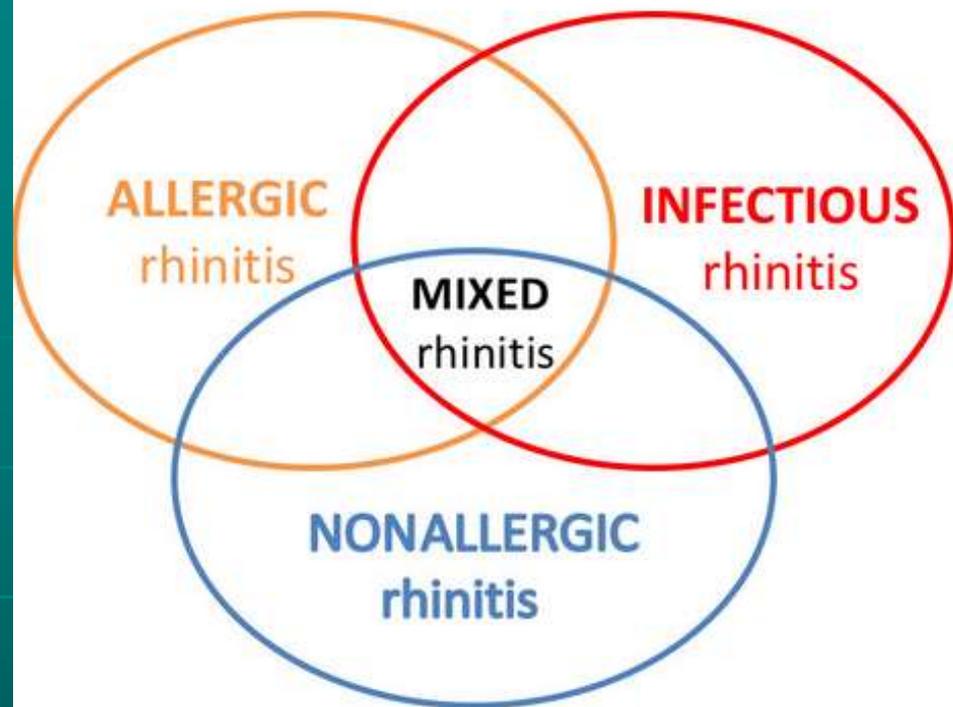
Хронический ринит - наличие двух
носовых симптомов по крайней мере в
течение 1 часа ежедневно в течение
как минимум 12 недель в год

Фенотип - интеграция различных характеристик, которые являются продуктом взаимодействия генов пациента с окружающей средой.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ:

1. неаллергический ринит/неинфекционный
2. аллергический ринит
3. инфекционный ринит

Сохраняется дискуссия по поводу положения в классификации НАР особого синдрома, известного под названием НАРЭС — **неаллергический ринит с эозинофильным синдромом** (NARES — non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome).



Unknown mechanisms

Structural abnormalities

IgE-mediated inflammation
(allergic rhinitis endotype)

Non-IgE inflammation

Local allergic rhinitis

NARES

Atrophic rhinitis

Rhinitis of the elderly

Drug-induced rhinitis

Occupational rhinitis

Allergic rhinitis phenotype

Gustatory rhinitis

Irritant induced

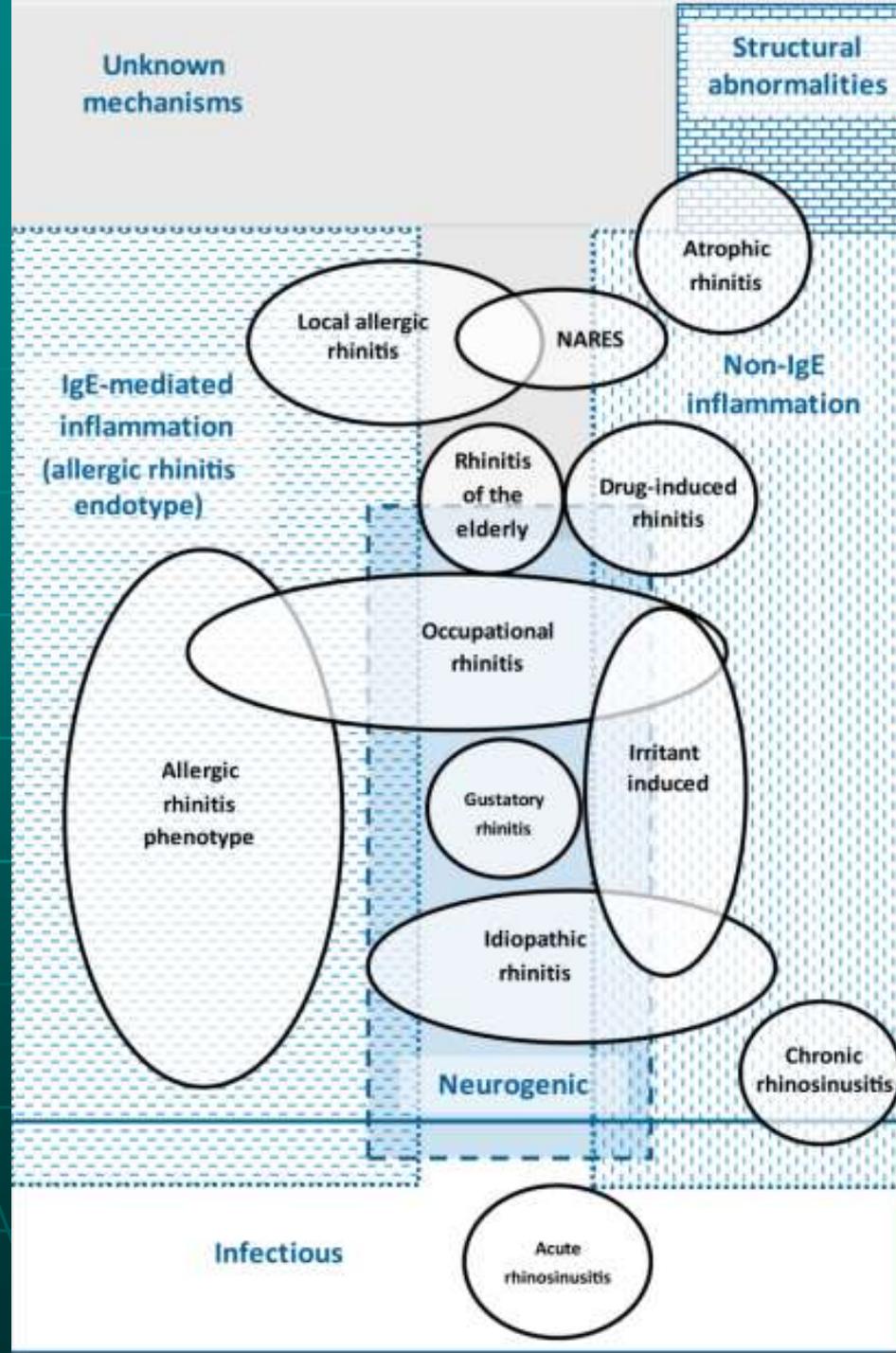
Idiopathic rhinitis

Neurogenic

Chronic rhinosinusitis

Infectious

Acute rhinosinusitis



Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом

(NARES — non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome).

занимает промежуточное положение между АР, ЛАР и НАР, при этом не исключается участие иммунологических механизмов.

Описано по меньшей мере четыре фенотипа НАРЭС, основанных на цитологических паттернах:

- 1) НАР с эозинофилами (NARES);
- 2) НАР с тучными клетками (NARMA — NAR with mast cells);
- 3) НАР с нейтрофилами (NARNE — NAR with neutrophils);
- 4) НАР с эозинофилами и тучными клетками (NARESMA — NAR with eosinophils and mast cells).

Характерны: 1) внезапное появление симптомов:

- чихание,
- водянистая ринорея,
- назальный зуд,
- назальная обструкция
- anosmia;

2) Наличие эозинофилов в назальном мазке при отсутствии аллергии

1. ФЕНОТИП: неинфекционный неаллергический ринит (НАР)

СУБТИПЫ

- Гормон-индуцированный ринит
- Лекарственно-индуцированный НАР
- Ринит вызванный приемом пищи
- Ринит пожилых
- Неаллергический профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами)
- Вазомоторный (идиопатический ринит)

2. ФЕНОТИП: аллергический ринит (АР)

СУБТИП: локальный аллергический ринит

3. ФЕНОТИП: инфекционный ринит

НАР — это не IgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами.

Триггеры (неаллергические, неинфекционные):

- изменение погоды,
- изменение температуры,
- воздействие резких запахов и сигаретного дыма,
- изменения атмосферного давления и т. д.

!!! У пациентов отсутствуют сопутствующие аллергические заболевания, не выявляются аллергенспецифические IgE с помощью кожных проб или лабораторных тестов

- В настоящее время НАР в основном диагностируется путем исключения АР в соответствующих клинических условиях.

Гормон-индуцированный ринит

- Гормональный ринит подразделяют на
 - ✓ ринит беременных;
 - ✓ ринит, связанный с менструальным циклом, в том числе период менопаузы;
 - ✓ специфические эндокринные расстройства, такие, как гипотиреозидизм и акромегалия, часто сопровождаются НАР.
- Единственным идентифицируемым фактором риска развития ринита беременных, единодушно считается курение.

Гормон-индуцированный ринит

- ✓ Эстрогены вызывают коллапс сосудов носа, что приводит к заложенности носа и/или гиперсекреции носовой слизистой.
- ✓ Бета-эстрадиол и прогестерон увеличивают экспрессию гистаминовых H1-рецепторов эпителия носовой полости человека и микрососудистых эндотелиальных клеток и вызывают миграцию и/или дегрануляцию эозинофилов. В отличие от них тестостерон снижает активность и жизнеспособность эозинофилов

Ринит вызванный приемом лекарственных средств (4 субфенотипа)

1. NERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное заболевание», или более соответствующий русский эквивалент **«усугубляющееся нестероидными противовоспалительными препаратами респираторное заболевание»**

Патогенез: Связан с изменением метаболизма арахидоновой кислоты, ингибированием ее циклооксигеназного пути трансформации и активацией липоксигеназного пути с образованием цистеиниловых лейкотриенов

Ринит вызванный приемом лекарственных средств (4 субфенотипа)

Второй - связан с нейрогенным механизмом развития, опосредуется сосудистыми эффектами α - и β -адренергических антагонистов, которые снижают уровень симпатического тонуса.

К таким препаратам относятся:

- клонидин,
- гуанетидин,
- доксазоцин,
- метилдопа
- селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (используемые для лечения эректильной дисфункции — силденафил, тадалафил, варденафил и т. д.)

Ринит вызванный приемом лекарственных средств (4 субфенотипа)

Третий - связан с использованием лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп:

- ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента;
- блокаторов кальциевых каналов,
- антипсихотических,
- седативных средств,
- антидепрессантов,

которые проявляют свои эффекты через неуточненные механизмы .

Ринит вызванный приемом лекарственных средств (4 субфенотипа)

4. *Rhinitis medicamentosa* вызывает продолжительное использование местных альфа-адренергических сосудосуживающих препаратов, возможно, за счет гипоксии носовой слизистой и по механизму обратной нейрональной связи.

Медикаментозный ринит характеризуется как вазопаретическое или вазопаралитическое состояние сосудов кавернозной ткани слизистой оболочки полости носа, возникающее при использовании назодеконгестантов свыше 5-7 дней с развитием «синдрома рикошета».

Характерен положительный ответ на терапию интраназальными ГКС, которые необходимы для успешной отмены препаратов, вызывающих данное заболевание

Классы лекарственных средств, вызывающих медикаментозный ринит

Симпатомиметики

- Псевдоэфедрин
- Амфетамин
- Бензедрин
- Мескалин
- Фенилэфрин
- Эфедрин
- Фенилпропаноламин

Имидазолины

- Ксилометазолин
- Нафазолин
- Клонидин
- Оксиметазолин



Ринит пожилых (сенильный ринит)

Определяется у пациентов старше 65 лет

- Сенильный, старческий ринит - разновидность передней ринореи с прозрачным отделяемым, которой страдают пожилые пациенты, не связанной со специфическим пусковым фактором, и считается результатом холинергической гиперреактивности.
- Патопфизиология этого состояния не ясна, возможно, его развитие связано с возрастными изменениями в соединительной ткани (атрофией коллагена и ослаблением хряща перегородки) и/или с сосудистой недостаточностью (обуславливающей сокращение назального кровотока)

Ринит вызванный приемом пищи/алкоголя

- характеризуется водянистой ринореей, появляющейся после приема горячей или острой пищи.

В его развитии важная роль принадлежит стимуляции неадренергических, нехолинергических или пептидергических нейрональных структур, у некоторых пациентов отмечается хороший ответ на лечение антихолинергическими препаратами, что свидетельствует об индивидуальной гиперреактивности эфферентных холинергических рефлексов

Идиопатический (вазомоторный ринит)

Вазомоторный ринит - это термин, часто используемый для описания симптомов ринита, связанных с неаллергическими, неинфекционными триггерами без четкой этиологии

Идиопатический (вазомоторный ринит)

Идиопатический НАР включает гетерогенную группу состояний, с участием всевозможных неиммунологических триггеров и разнообразных патофизиологических механизмов.

- Одна из наиболее распространённых форм неаллергических ринитов, до 70% случаев НАР.
- Диагноз ставится методом исключения другой патологии, и необходимы дальнейшие исследования для определения специфических эндотипов с пригодными для использования биомаркерами.

Этиология

Этиология связана с дисрегуляцией симпатических, парасимпатических и ноцицептивных нервов, иннервирующих слизистую оболочку носа

- ✍ дисбаланс между медиаторами приводит к увеличению проницаемости сосудов и секреции слизи из подслизистых носовых желез
- ✍ Ацетилхолин является основным парасимпатическим нейротрансмиттером, который регулирует секрецию слизи и ринорею.
- ✍ Норэпинефрин и нейропептид Y являются симпатическими нейротрансмиттерами, которые контролируют сосудистый тонус сосудов в слизистой оболочке носа и модулируют парасимпатическую систему, инициирующую секрецию
- ✍ сенсорные нейропептиды и ноцицептивные волокна тройничного нерва способствуют дегрануляции тучных клеток, а также рефлексам зуда/чихания

- **Клиническая группа «blockers»** — пациенты с «сухим», или «заложенным», носом Для данного фенотипа характерна постоянная заложенность носа, усиливающаяся при перепадах температуры, влажности воздуха и при резких запахах
- **Клиническая группа «runners»** - пациенты с «текущим», или «влажным», носом

Гиперсекреторный вариант с персистирующей ринореей, для которого характерны незначительный зуд носа, чихание, головные боли

Диагностика

Сбор направленного анамнеза

- 👉 Пациенты с ринореей, как правило, имеют повышенную холинергическую реакцию
- 👉 При заложенности носа, как правило, активированы ноцицептивные нейроны с повышенной реакцией на безвредные стимулы
- 👉 Вазомоторный ринит, как правило, является многолетним. Однако сезонное обострение вазомоторного ринита от перепадов барометрического давления, температуры и влажности может быть ошибочно истолковано как аллергический ринит

Триггеры, влияющие на пациентов с вазомоторным ринитом:

- 👉 сильные запахи,
- 👉 воздействие холодного воздуха,
- 👉 употребление алкоголя и/или острой пищи.

Основные вопросы пациенту с ринитом

- Основные симптомы и их характеристика по продолжительности, интенсивности, периодичности и т.д.)
- Течение заболевания (многолетнее, сезонное, или комбинация)
- Провоцирующие факторы
- Семейная история
- Текущее лечение (название препарата, схема, регулярность применения)
- Предыдущий ответ на лечение
- Сопутствующие заболевания
- Профессиональные вредности

Физикальное обследование

Уши

Барабанная перепонка

- Уровень жидкости
- Эритема
- Втягивание
- Мобильность

Нос

- Внешний осмотр
- Слизистая оболочка носа:
 - Голубоватое обесцвечивание
 - Красная слизистая носа
 - Чрезмерная водянисто-прозрачная слизь
 - Полипы
 - Хронический синусит
 - Турбинная гипертрофия
 - Образование корок
 - Септальное отклонение
 - Перфорация перегородки

Конъюнктива

- Отек
- Эритема
- Чрезмерная слезоточивость

Ротоглотка

- Небо с высокой аркой
- Увеличение миндалин
- Увеличение аденоидов

Шея

- Исследование щитовидной железы
- Лимфаденопатия

Аускультация легких

- ○ Хрипы

Живот

- ○ Увеличение печени
- ○ Увеличение селезенки

Кожа

- ○ Экзема
- ○ Крапивница
- ○ Дерматология

Аллергообследование

- кожное тестирование
- и / или определение сывороточных специфических IgE
- Провокационные тесты
- ☞ Положительны при аллергическом рините
- ☞ Оцениваются только в совокупности клиническими проявлениями и данными анамнеза

Цитологические исследования

- Мазок из носа на цитологию
- ☞ наличия эозинофилов от 5 до 25 свидетельствуют в пользу неаллергического ринита с синдромом эозинофилии (NARES) или неаллергического ринита

Инструментальные исследования

- Риноманометрия
- R-исследование придаточных пазух носа
- компьютерная томография околоносовых пазух
- магнитно-резонансная томография
- фиброоптическая эндоскопия носа

ЛЕЧЕНИЕ

Общие подходы к лечению ринита

- предотвращение или сокращение контакта с триггерами;
- использование лекарственных средств;
- обучение пациента.

Фармакотерапия НАР

1. Антигистаминные препараты (пероральные, парентеральные и интраназальные формы)
2. Интраназальные формы ГКС
3. Интраназальные антихолинергические средства
4. Блокаторы рецепторов к лейкотриенам
5. Интраназальные сосудосуживающие препараты (деконгестанты)
6. Пероральные и парентеральные формы глюкокортикостероидов

Оральные деконгестанты (псевдоэфедрин и/или фенилэфедрин)

Короткие курсы допустимы при синдроме назальной обструкции

С осторожностью использовать у детей младшего возраста и у взрослых старше 60 лет, у пациентов с ССЗ

В РФ зарегистрированы комбинированные ЛС (в сочетании с парацетамолом)

Интраназальные деконгенсанты

- Могут назначаться кратковременно до 5 дней в рекомендуемых дозировках
- действуют преимущественно за счет стимуляции α -1 и α -2 адренорецепторов сосудов слизистой оболочки носа, что приводит к вазоконстрикции, уменьшению кровотока, а впоследствии к снижению отека и ринореи
- Отдавать предпочтение интраназальным деконгенсантам (**оксиметазолин** – Оксифрин, Африн , **ксилометазолин** – СептаНазал, Инфлюрин)
- Не влияют на зуд, чихание, выделения из носа
- **!!!** Ограничение использования в связи с развитием медикаментозного ринита

Интраназальные антихолинергические (ипратропия бромид)

- Рекомендованы при преобладании ринореи (в т.ч. при рините пожилых, холодиндуцированном рините)
- действуют локально и блокируют парасимпатический иннервацию локально в слизистой оболочке носа.
- Не эффективны при симптомах зуда, чихания или обструкции
- Системные побочные эффекты редки
- У детей применяются крайне редко
- В РФ только в виде комбинированных средств, в виде монопрепарата нет



Оральные антигистаминные препараты второго поколения

- Назначают при наличии аллергического ринита, влияя на назальные симптомы и конъюнктивальные проявления
- препараты уменьшают назальный зуд, ринорею и чихание,
- но не эффективны при заложенности носа

Интраназальные антигистаминные препараты

Имеют ограниченное влияние на глазные симптомы

Оказываются эффективными при синдроме назальной обструкции

Эффективны при чихании и зуде

Азеластин 0,01%:

Одобен для лечения:

- идиопатического ринита;
- ринореи и заложенности носа

Обеспечивает значительное снижение вазомоторной симптоматики, включая носовую непроходимость, ринореею и отек носа

Назначение: Аллергодил 140 мкг по 1 прыску в каждую ноздрю 1-2 раза в день)

Антилейкотриеновые препараты

- Эффективны при наличие полипоза

Физиологический раствор для носа

Применяется при аллергическом и неаллергическом рините для:

- активации цилиарного клиренса
- оттока слизи
- смыва раздражающих частиц/аллергена

Есть немногочисленные данные о преимуществе гипертонического раствора по сравнению с изотоническим физиологическим раствором

Ингаляционные ГКС

- Применяются у детей с возраста 2 лет
- Эффект флутиказона начинается уже с первого дня использования
- Беклометазон, Флутиказон - в настоящее время единственные топические ГКС, одобренные для лечения вазомоторного ринита
- Будесонид, который также показал свою эффективность, в настоящее время, является единственным топическим ГКС при беременности

Назальные глюкокортикостероиды

Химическое название препарата	Торговое название препарата	Режим дозирования у взрослых	Режим дозирования у детей	Разрешен к применению
Беклометазона дипропионат	Насобек Ринокленил	50–100 мкг в каждую ноздрю 2–4 раза в день	50 мкг в каждую ноздрю 2–4 раза в день	С 6 лет
Будесонид	Тафен® назаль Бенарин	50–100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	50–100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	С 6 лет Бенарин с 18 лет
Флутиказона пропионат	Назарел	100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрю 1 раз	С 4 лет
Мометазона фураат	Назонекс®	100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	С 2 лет
Флутиказона фураат	Авамис	55 мкг в каждую ноздрю 1 раз в день	27,5 мкг в каждую ноздрю 1 раз в день	С 2 лет



Ботулинический токсин

Отмечается антихолинергический эффект:
ингибирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания.

Введение ботулотоксина в нижнюю и среднюю раковины уменьшает ринорею и секрецию у пациентов с вазомоторным ринитом.

- Улучшение обычно кратковременно и продолжается до 4 недель
- Считается безопасным методом лечения без значительных побочных эффектов
- Но временное облегчение симптомов для большинства пациентов не практично

Лечение неаллергического ринита

Оптимальный выбор тактики зависит от фенотипа:

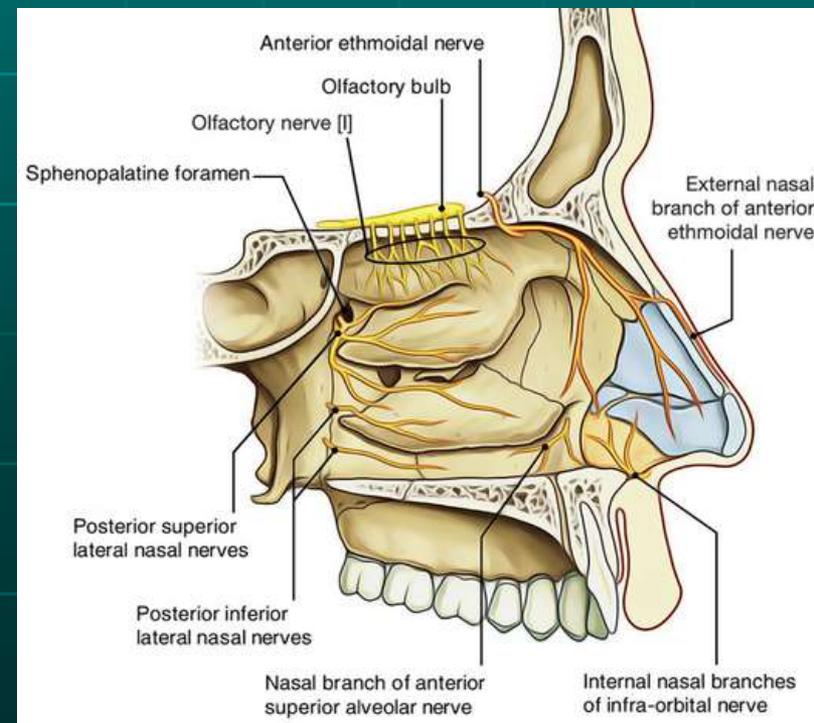
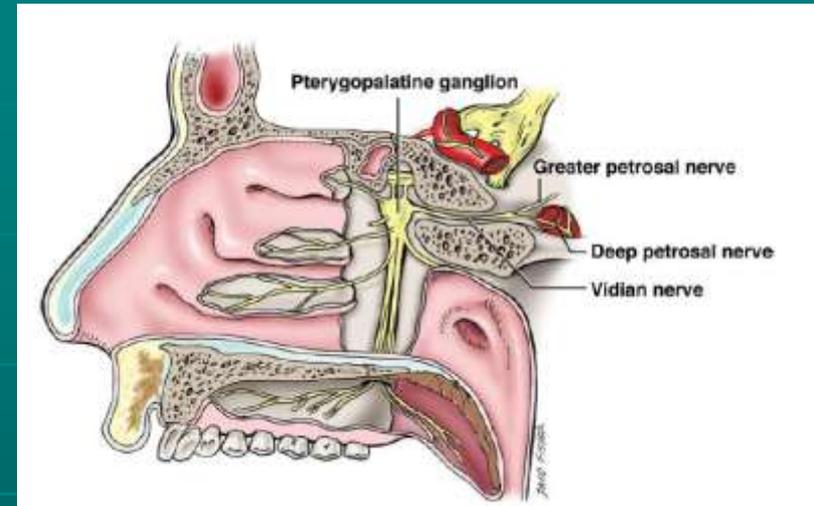
1. Вазомоторный ринит: интраназальные кортикостероиды
2. NARES: интраназальные кортикостероиды
3. Атрофический: орошение, дебридмент, антибиотики по мере необходимости
4. Ринит, связанный с приемом пищи: ипратропий бромид
5. Профессиональный: элиминация триггеров
6. Гормональный: физиологический раствор для носа
7. Ринит медикаментозный: интраназальные кортикостероиды или пероральные стероиды

Оперативное лечение

- Показано при гипертрофических изменениях слизистой
- При неэффективности медикаментозной терапии в отношении назальной блокады
- При полипозе без ответа на медикаменты

Основные варианты:

- Коррекция септальных отклонений (септопластика)
- Полипэктомия
- Нейротомия видиева нерва (н.крыловидного канала) при идиопатическом рините (удовлетворенность пациентов – 91 %)
- Криоабляция заднего назального нерва



Профилактика

- Исключение воздействия факторов внешней среды, негативно влияющих на течение ринита
- Своевременное и адекватное применение препаратов симптоматической и патогенетической терапии

Используемая литература

- 1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
- 2. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. 2013. Vol. 68. № 9. P. 1102–1116.
- 3. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // Allergy. 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.
- 4. Brozek J., Bousquet J., Baena-Cagnani C. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 3. P. 466–476.
- Н.М. Ненашева Локальный аллергический ринит: миф или реальность? / "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Аллергология и иммунология" №1 (20). - 2013
- Vasomotor Rhinitis [Leader P1](#), [Geiger Z2](#). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020-2019 Oct 3.

- Laryngoscope. 2019 Sep 30.
**Cryosurgical ablation for
treatment of rhinitis: A
prospective multicenter study.**
Chang MT¹, Song S^{1,2}, Hwang PH¹.

- Immunol Allergy Clin North Am.
2016 May; 36(2): 215–233.

Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions

Nikolaos G. Papadopoulos, MD,
PhDa,b,c,* and George V. Guibas,
MD, PhDa,b