

Как повлиять на системное воспаление при аллергическом рините? Роль блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов

Аллергический ринит (АР) представляет собой IgE-опосредованный иммунный ответ, характеризующийся развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке носа [1].

В настоящее время АР рассматривается как наиболее распространенное клиническое проявление аллергии, отмечающееся у 20-30% людей в общей мировой популяции [1, 2]. АР также является фактором риска развития бронхиальной астмы (БА): с течением времени она может сформироваться более чем у 25% пациентов с персистирующим АР (ПАР) [3].

В реализации иммунного ответа на воздействие антигена участвуют сразу несколько типов клеток и медиаторов. Сразу же после воздействия антигена, в ранней фазе аллергического воспаления, отмечается немедленное высвобождение мастоцитами биологически активных веществ, в том числе гистамина. Высвобождаемые медиаторы создают специфическое воспалительное окружение, которое способствует экспрессии и активации определенных молекул клеточной адгезии (САМ) [4, 5]. Активация САМ в свою очередь способствует миграции в слизистую оболочку носа провоспалительных клеток, таких как эозинофилы и нейтрофилы [5, 6]. Поздняя фаза иммунного ответа характеризуется высвобождением различных цитокинов, хемокинов и других медиаторов, преимущественно продуцируемых Т-хелперами 2 типа (Th2) и гранулоцитами [5, 6].

Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и молекула межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) принадлежат к семейству иммуноглобулинов. Обе эти молекулы экспрессируются преимущественно на эндотелиальных клетках [7, 8]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли (TNF), усиливают экспрессию обеих САМ, в то время как Th2-цитокины значимо повышают экспрессию VCAM-1 [9]. ICAM-1 и VCAM-1 участвуют в транс-эндотелиальной миграции и адгезии лейкоцитов (в том числе эозинофилов [6, 10]), способствуя поддержанию позднего иммунного ответа в слизистой оболочке носа.

Е-селектин — САМ, экспрессирующаяся на эндотелиальных клетках и опосредующая быструю низкоаффинную адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Уровень Е-селектина выше во время ранней стадии воспаления в сосудистом эндотелии [8, 9]. Он играет важную роль в процессе инициации и формирования аллергического воспаления.

Антигистаминные препараты (АГП) — лекарственные средства первого выбора при всех формах АР [1]. Основной эффект этих препаратов связан с блокадой H₁-гистаминовых рецепторов, опосредующей их противоаллергическое действие. Дальнейшие исследования выявили, что АГП также обладают противовоспалительным эффектом: они уменьшают количество мигрирующих в ткани воспалительных клеток и снижают экспрессию САМ [11-15].

Цель этого исследования состояла в анализе изменений САМ у пациентов с ПАР в условиях непрерывного естественного воздействия аллергенов на фоне лечения АГП второго поколения левоцетиризином и дезлоратадином на протяжении 1 мес.

Материалы и методы

Пациенты и клиническая оценка

В рамках данного исследования был выполнен анализ результатов первоначального рандомизированного контролируемого исследования, в которое были включены пациенты с ПАР и здоровые добровольцы [16]. В экспериментальную группу были включены 79 пациентов с ПАР (средний возраст — 30,44±9,9 года, соотношение числа мужчин и женщин — 1:1), а в контрольную группу — 30 здоровых добровольцев (средний возраст — 28,92±8,91 года, соотношение количества мужчин и женщин — 1:1).

Диагноз АР был установлен в соответствии с международными рекомендациями на основании данных анамнеза и результатов кожных прик-тестов (КПТ) [1]. Степень тяжести АР определяли по выраженности нескольких специфических симптомов: ринорея, заложенность носа, чихание, зуд в носу и глазах. Степень тяжести симптоматики оценивалась ретроспективно (за 12 ч, предшествовавших оценке) по шкале от 0 до 3 баллов (0 — симптом отсутствует, 1 — легкий, 2 — умеренно выраженный,

3 — тяжелый). Общая оценка симптомов (ООС) была рассчитана путем сложения показателей оценки каждого симптома. ООС <6 баллов свидетельствовала о наличии легкого АР, тогда как ООС >6 баллов отражала среднетяжелое и тяжелое течение заболевания.

После исходного обследования пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа включала 39 участников, получавших левоцетиризин в дозе 5 мг/сут, вторая — 40 пациентов, принимавших дезлоратадин в дозе 5 мг/сут. Рекомендованная длительность лечения составляла 4 нед.

Кожные прик-тесты

В соответствии с международными рекомендациями диагностика аллергии проводилась путем выполнения КПТ [17]. Панель аллергенов включала клещи домашней пыли (*Derm. pteronyssinus* и *Derm. farinae*), пыльцу трав (смесь аллергенов), пыльцу злаковых, пыльцу березы, эпителий котов и собак, аллергены *Alternaria alternata* и аллергены сорных трав (*Artemisia vulgaris* и *Ambrosia elatior*).

Измерение фракции выдыхаемого оксида азота

Измерение фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO) проводилось в соответствии с международными рекомендациями [18] до лечения АГП и через 1 мес после него.

Биологическая оценка

Все биологические показатели определялись до начала лечения АГП и через 1 мес после него. Общее содержание IgE в плазме крови определялось с использованием электрохемилуминесцентного анализа; нормальным считалось значение <100 МЕ/мл. Количество эозинофилов в периферической крови подсчитывали вручную в мазке на стекле; нормальным считалось значение 2-4%. Уровни ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты

Оценка до лечения

У 56 (70,9%) пациентов имело место среднетяжелое и тяжелое течение АР. Изначальная ООС подтверждала тяжесть АР: медиана — 8 (5-11). У 41 пациента (51,9%) имела место множественная сенсibilизация — как к бытовым, так и к внешним аллергенам. Исходная ООС не коррелировала с длительностью АР, но была достоверно большей у пациентов с сенсibilизацией к пыльце или с множественной сенсibilизацией (p=0,01).

У пациентов с АР плазменные уровни ICAM-1 и VCAM-1 достоверно превышали таковые у здоровых добровольцев (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Уровень Е-селектина был аналогичен у здоровых добровольцев и у пациентов с АР.

Степень тяжести АР, выражавшаяся в высоком значении ООС, коррелировала с уровнем Е-селектина в плазме крови (R=0,996; p<0,001), но не с базальными уровнями ICAM-1 (R=-0,051; p=0,657) или VCAM-1 (R=-0,056; p=0,622). Отсутствовала корреляция между плазменным уровнем САМ и возрастом/полом пациентов, а также

типом сенсibilизации (p>0,05). Отмечалась положительная корреляция между базальными значениями ICAM-1 и Е-селектина (R=0,353; p=0,001).

Общее содержание IgE и количество эозинофилов в крови были достоверно повышены исходно, без различий между группами (p=0,408 и p=0,838 соответственно). Начальное значение количества эозинофилов в периферической крови выражено коррелировало с общим уровнем IgE (R=0,853; p<0,001). Не отмечалось какой-либо корреляции между базальными уровнями эозинофилов или общими уровнями IgE и концентрациями ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина (p>0,05).

Значение FeNO было повышено у пациентов с АР (медиана — 27 (18-46) в сравнении со стандартизированным пороговым значением, равным 25 ppb (1 ppb = 1 часть газа на 10⁹ частей выдыхаемой воздушной смеси. — Прим. ред.) (p<0,001). Между группами не отмечались различия в исходных значениях FeNO и не было выявлено их корреляции с тяжестью симптомов АР, типом сенсibilизации или исходными значениями САМ (p>0,05).

Оценка через 1 мес

АГП достоверно ослабили все симптомы АР спустя 1 мес терапии. ООС значимо снизилась после лечения (медиана — 8 баллов (5-11) в сравнении с медианой 0 (0-4); p=0,01), при этом не наблюдалось различий между исследуемыми препаратами (p=0,571).

Оценка, проведенная через 1 мес терапии АГП, выявила значимое снижение уровня IgE в плазме крови (p<0,001), особенно у пациентов с моносенсibilизацией к бытовым или внешним аллергенам (p=0,05). При этом на снижение общего уровня IgE не влияли тип лечения, возраст и пол пациента, а также характеристики места его проживания и длительность АР (p>0,05) (табл.). Общий уровень IgE достоверно снизился у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР в сравнении с пациентами с легким АР (p=0,05).

После лечения отмечалось значимое снижение количества эозинофилов в периферической крови (p=0,04), особенно у пациентов с моносенсibilизацией к бытовым аллергенам или смешанной сенсibilизацией (p=0,002). Снижение количества эозинофилов также было статистически значимым у пациентов с тяжелыми формами АР (p=0,04). На уменьшение количества эозинофилов в крови не влияли такие факторы, как тип лечения, пол, возраст и условия проживания пациента, а также длительность АР (p>0,05).

Спустя 4 нед лечения АГП достоверно снизились плазменные уровни ICAM-1 (p=0,049) и Е-селектина (p=0,002), но не VCAM-1 (p=0,310) в сравнении с исходными значениями. Применение левоцетиризина и дезлоратадина приводило к снижению уровней молекул адгезии в плазме крови (табл.).

Отмечалось значимое снижение уровней САМ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АР в сравнении с пациентами с легким течением АР (VCAM-1: p=0,037; ICAM-1: p=0,001; Е-селектин: p=0,002). Возраст и пол пациентов, а также тип сенсibilизации не влияли на снижение уровней САМ. Уменьшение ООС положительно коррелировало со снижением уровня ICAM-1 (R=0,238; p=0,035), но не с изменениями VCAM-1 и Е-селектина. Снижение уровня ICAM-1 положительно коррелировало с изменениями уровней Е-селектина (R=0,504; p<0,001) и VCAM-1 (R=0,711; p<0,001).

Таблица. Биологические показатели до и после лечения

Показатель		Дезлоратадин (n=40)	Левоцетиризин (n=39)	p
Общий уровень IgE	Исходно	116,5 (46,25-269)	115 (45,3-269)	0,212
	Через 4 нед	65 (28,32-167,5)	75 (30-150)	
Эозинофилы	Исходно	5,0 (3,20-6,50)	5,20 (2,70-7,80)	0,04
	Через 4 нед	4,10 (2,60-5,80)	4 (2,35-6,35)	
VCAM-1	Исходно	1037,8 (878,19-1200,82)	919,32 (818,5-1136,02)	0,202
	Через 4 нед	1037,98 (897,64-1193,09)	913,56 (703,58-1128,60)	
ICAM-1	Исходно	208,12 (179,95-259,04)	229,81 (195,75-275,21)	0,355
	Через 4 нед	205,58 (170,93-256,01)	206,13 (182,74-270,14)	
Е-селектин	Исходно	33,54 (25,72-46,57)	33,81 (23,95-50)	0,459
	Через 4 нед	33,07 (24,46-44,89)	31,90 (22,08-49,5)	

Примечание: данные представлены в виде медианы (25-75-й перцентили). Достоверность — p<0,05.

Обсуждение

АР характеризуется развитием аллергического воспаления слизистой оболочки носа. Воздействие аллергенов опосредует высвобождение из мастоцитов медиаторов (особенно гистамина), которые ответственны за развитие характерных симптомов АР (чихание, зуд в носу и ринорея) [19]. Однако эти же медиаторы также стимулируют инфильтрацию слизистой оболочки носа воспалительными клетками, в том числе эозинофилами [20]. Хронический воспалительный ответ с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки носа представляет собой характерный тип аллергического воспаления [1, 19]. Эти клетки продолжают продуцировать цитокины, хемокины и другие воспалительные медиаторы, которые приводят к сохранению симптомов, а также к структурным изменениям и повреждению ткани. Таким образом, прогрессирование и персистирование АР начинают в большей мере зависеть от медиаторов, которые стимулируют инфильтрацию слизистой оболочки носа такими клетками, как эозинофилы и Т-хелперы [21]. АР является фактором риска развития БА и может возникать до или после ее дебюта. При этом именно аллергическое воспаление является ключевым в патогенезе обоих заболеваний и прогрессировании АР в БА [5, 19].

Эозинофилы мигрируют в зону воспаления ввиду высокой экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток [22]. Роль молекул адгезии в патогенезе аллергических заболеваний изучалась во многих исследованиях [10, 23–29]. Большинство из них продемонстрировали увеличение уровней ICAM-1 и VCAM-1 в смывах со слизистой оболочки носа, ее биоптатах и в сыворотке крови, взятой у пациентов с АР, в сравнении со здоровыми лицами после проведения провокационных аллергопроб или в условиях естественного воздействия аллергенов [10, 23, 24, 26–28]. В данном исследовании плазменные уровни ICAM-1 и VCAM-1 были достоверно повышены у пациентов с ПАР в сравнении со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Эти результаты подтверждают ранее опубликованные данные, отражая наличие системного воспаления у пациентов с ПАР.

Gorska-Ciebiada и соавт. [27] показали, что значения ICAM-1 достоверно ниже у пациентов с легкими формами АР, чем у пациентов со среднетяжелым и тяжелым его течением [27]. Корреляции между ICAM-1 и VCAM-1 и тяжестью АР или типом сенсibilизации не отмечалось. Другое исследование показало, что уровни VCAM-1 и ICAM-1 возрастают во время сезона палинации и снижаются вне его [26]. Большинство пациентов в данном исследовании имели полисенсibilизацию как к бытовым, так и к внешним аллергенам, которая может объяснять высокий уровень САМ в сыворотке крови ввиду их непрерывной продукции.

Центральная роль в патогенезе всех аллергических заболеваний отводится IgE. IgE повышается после сенсibilизации к аллергенам и связывается с мастоцитами через специфические рецепторы, но растворимая фракция IgE остается в сыворотке крови и может быть определена лабораторно. В различных клинических исследованиях уровень IgE не коррелировал со значениями ICAM-1 или TNF, которые были выше у лиц с БА, чем с АР [29]. В нашем исследовании отмечалась значимая корреляция между уровнями эозинофилов и общего IgE ($p < 0,001$), но значения общего IgE не коррелировали с другими маркерами воспаления, такими как САМ или FeNO. Хотя САМ вовлечены в процесс миграции эозинофилов в участок воспаления, в нашем исследовании сывороточные значения количества эозинофилов не коррелировали с уровнями ICAM-1 и VCAM-1.

В нашей группе пациентов уровень FeNO был повышен у пациентов с АР и не коррелировал ни с одним исследуемым маркером. Не отмечалось корреляции между начальным уровнем FeNO и степенью тяжести симптомов АР, типом сенсibilизации или исходными значениями САМ ($p > 0,05$). Однако это отсутствие корреляций не может исключить возможный минимальный воспалительный процесс в слизистой оболочке как носа, так и нижних дыхательных путей.

В этом исследовании нами было установлено, что левоцетиризин и дезлоратадин ослабляли выраженность назальных симптомов АР, значительно снижая показатель ООС через 1 мес лечения, что согласуется с ранее опубликованными данными [2, 19, 38]. При этом не наблюдалось различий между исследуемыми препаратами в отношении степени снижения ООС ($p = 0,571$). Через 4 нед лечения блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов достоверно снизили плазменные уровни ICAM-1 ($p = 0,049$) и E-селектина ($p = 0,002$), но не VCAM-1 ($p = 0,310$), в сравнении с их исходными значениями.

В нашем исследовании мы также отметили значимое снижение уровней САМ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АР в сравнении с легкой формой заболевания (VCAM-1: $p = 0,037$; ICAM-1: $p = 0,001$; E-селектин: $p = 0,002$). При этом на снижение уровней САМ на фоне терапии АГП не влияли такие факторы, как возраст, пол пациента и тип сенсibilизации.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что не все АГП второго поколения способны оказывать противовоспалительный эффект. Так, цетиризин не влиял на уровни E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 в исследованиях *in vitro*, хотя авторы отмечали недостаточную экспрессию ICAM-1 в эпителиальных клетках пациентов с АР, получавших лечение цетиризином [11]. У лоратадина наблюдалось влияние на VCAM-1, но не на ICAM-1 у пациентов с моносенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли [12]. Исследования *in vitro* выявили, что левоцетиризин ингибировал ICAM-1 [15], снижал активность P-селектинов [41] и экспрессию VCAM-1 [42]. Также имеются данные исследований *in vivo*, которые выявили наличие у АГП противовоспалительного эффекта. Левоцетиризин и дезлоратадин снижали уровень ICAM-1 и количество эозинофилов в слизистой оболочке носа [44]. В настоящем исследовании уровень VCAM-1 не снижался на фоне применения АГП, снижались только уровни ICAM-1 и E-селектина. Вероятно, экспрессия ICAM-1 и E-селектина (маркеров начального аллергического ответа) связана с высвобождением гистамина из мастоцитов, тогда как за экспрессию

VCAM-1, возможно, ответственны другие цитокины и хемокины.

Выполненная через 1 мес оценка выявила значимое снижение плазменного уровня IgE ($p < 0,001$) на фоне лечения АГП, особенно у пациентов с моносенсibilизацией к бытовым или внешним аллергенам ($p = 0,05$). Уровень общего IgE значимо снизился у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АР в сравнении с легким течением заболевания ($p = 0,05$). Также после лечения АГП достоверно снизилось количество эозинофилов в периферической крови ($p = 0,04$).

В целом результаты данного исследования подчеркивают противовоспалительный эффект АГП второго поколения, продемонстрированный на основании снижения плазменных уровней САМ у пациентов с ПАР.

Выводы

Пациенты с ПАР имеют высокие сывороточные уровни ICAM-1 и VCAM-1. У пациентов с ПАР повышен уровень FeNO как маркера субклинического воспаления. АГП значимо ослабляют симптомы АР и снижают уровень маркеров воспаления через 1 мес лечения.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Muntean I. A. et al. How Could We Influence Systemic Inflammation in Allergic Rhinitis? The Role of H1 Antihistamines. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jun 12; 2018:3718437. doi: 10.1155/2018/3718437.

Перевела с англ. Елена Зотова



Алерзин

левоцетиризин

попереджає розвиток та полегшує перебіг алергічних реакцій*

ДІТЯМ
від 6 місяців*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс:	1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу
Діти 1–6 років:	1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу
Дорослі та діти старші 6 років:	5 мг або 20 крапель 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: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких складових пілларіну. Також форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і наміри причини його розвитку не можуть бути встановлені відносно. Лікарський препарат виготовлено за рецептом. Інформація про професійну діяльність лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38