Medical Journal

16+

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2018

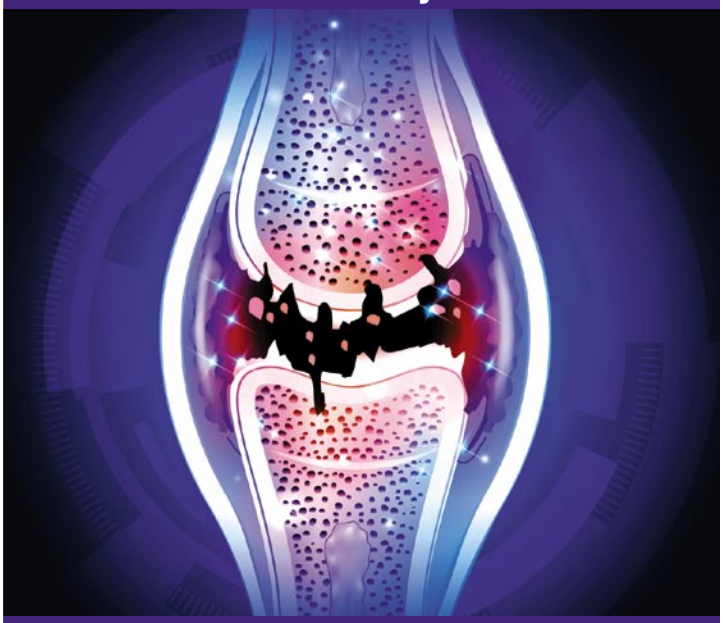
Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИММУНОЛОГИЯ

- Многоликий ринит
- Аллергические риниты
- Атопический дерматит
- Пробиотики и иммунитет
- Не-IgE-зависимая пищевая аллергия

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Повторные переломы у женщин в постменопаузе
- Остеоартрит у пациентов с артериальной гипертензией
- Воспалительные заболевания суставов
- Боли в суставах у детей

Страничка педиатра

• Биопленки кишечных микросимбионтов у детей с реактивным артритом • Эндокринный остеопороз у детей и подростков • Гидроцефалия у детей

Актуальная тема

• Полиморбидность у больных витилиго • Использование интерферона в лечении бесплодия у мужчин • Хроническая гастродуоденальная патология в сочетании с сахарным диабетом 2 типа • Цитомегаловирусная инфекция в практике врача

ISSN 1560-5175

Скачай мобильную версию

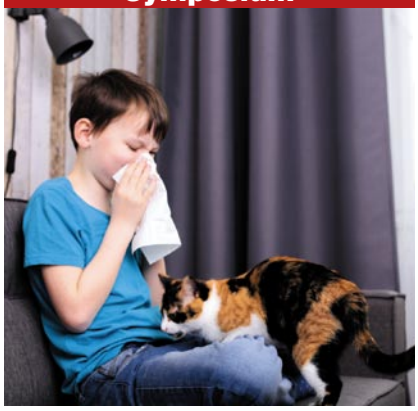
Подписные индексы:
Объединенный каталог «Пресса России» **38300**
«Каталог российской прессы» **99479**
Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Medical Journal
Лечащий Врач

Апрель 2018, № 4

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости
News
Симпозиум
Symposium



Коллоквиум
Colloquium



Достижения, события, факты 5
Achievements, developments, facts 5
Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения/ Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, Е. Н. Удовиченко, Л. В. Скучаева, И. Э. Михайлова 7
Many-sided rhinitis: current approach to diagnosis and treatment algorithm/ N. G. Astafieva, D. Yu. Kobzev, I. V. Gamova, I. A. Perfilova, E. N. Udovichenko, L. V. Skuchaeva, I. E. Michailova 7
Биорегуляционные препараты в лечении аллергических ринитов/ Е. В. Коноплева 19
Bioregulatory drugs in the treatment of allergic rhinitis/ E. V. Konopleva 19
Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей/ И. В. Кошелева, А. Р. Хасанова 24
Contemporary therapeutic approaches to atopic dermatitis: role of phototherapy and searching for new possibilities/ I. V. Kosheleva, A. R. Khasanova 24
Роль пробиотиков в формировании иммунитета/ Т. А. Руженцова 27
The **role of probiotics in immunity formation**/ T. A. Ruzhentsova 27
Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей/ Ю. Г. Зайцева, Е. Г. Халева, М. В. Жданова, Г. А. Новик 31
Non-IgE-dependent food allergies in children/ Yu. G. Zaitseva, E. G. Khaleva, M. V. Zhdanova, G. A. Novik 31
Под стекло 34
Under the glass 34
Приверженность лечению: влияние на качество жизни и риск повторных переломов у женщин в постменопаузе, перенесших остеопоротический перелом/ О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова . . 35
Adherence to treatment: influence on life quality and risk of repeated fractures in women in post-menopause after osteoporotic fracture/ O. V. Dobrovolskaya, N. V. Toroptsova 35
Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией/ Ю. П. Успенский, С. В. Иванов, Ю. А. Фоминых, Д. А. Рахов 40

Effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension/ Yu. P. Uspenskiy, S. V. Ivanov, Yu. A. Fominykh, D. A. Rakhov 40

Особенности анальгетической терапии воспалительных заболеваний суставов на амбулаторном этапе/ И. В. Пожаров. . . . 46

Pain management patterns of inflammatory diseases of joints during prehospital phase/ I. V. Pozharov 46

Боли в суставах у детей/ А. Н. Кожевников, Н. А. Поздеева, М. А. Конев, М. С. Никитин, А. И. Брянская, Е. В. Прокопович, К. А. Афоничев, Г. А. Новик 50

Joint pain in children/ A. N. Kozhevnikov, N. A. Pozdeeva, M. A. Konev, M. S. Nikitin, A. I. Bryanskaya, E. V. Prokopovich, K. A. Afonichev, G. A. Novik 50

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Биопленки кишечных микросимбионтов у детей с реактивным артритом/ О. Е. Челпаченко, Е. И. Данилова, И. Н. Чайникова, Н. Б. Перунова, Е. В. Иванова 56

Biofilms of intestinal microsymbionts in children with reactive arthritis/ O. E. Chelpachenko, E. I. Danilova, I. N. Chainikova, N. B. Perunova, E. V. Ivanova 56

Альфакальцидол в профилактике и лечении эндокринного остеопороза у детей и подростков/ В. В. Смирнов, С. А. Мирошниченко 59

Alfacalcidol in prevention and treatment of osteoporosis of endocrine genesis in children and adolescents/ V. V. Smirnov, S. A. Miroshnichenko. 59

Гидроцефалия у детей: только факты/ В. М. Студеникин. 66

Hydrocephalus in pediatric patients: only facts/ V. M. Studenikin 66

Актуальная тема
Topical theme

Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго/ М. М. Тлиш, Е. Б. Поповская, Т. Г. Кузнецова, Н. Л. Сычева, Ж. Ю. Наатыж 70

Clinical manifestations of polymorbidity in patients with vitligo/ M. M. Tlish, E. B. Popovskay, T. G. Kuznetsova, N. L. Sycheva, J. Yu. Naatyzh 70

Перспективы использования интерферона в лечении бесплодия у мужчин/ С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, В. Е. Мирский, М. С. Гогуа, Д. С. Россолько, Л. Ю. Нилова, Т. А. Дудниченко 75

Prospects for the use of interferon in the treatment of infertility in men/ S. V. Rishchuk, E. I. Kahiani, V. E. Mirsky, M. S. Gogua, D. S. Rossolko, L. Yu. Nilova, T. A. Dudnichenko. 75

Антихеликобактерная терапия больных с хронической гастродуоденальной патологией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа/ Ю. Л. Федорченко, М. В. Мартынюк. 86

The treatment of Helicobacter pylory contamination in gastroduodenal disorders with type 2 diabetic patients/ Yu. L. Fedorchenko, M. V. Martynuk . . 86

Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения/ И. Я. Извекова, М. А. Михайленко, Е. И. Краснова 90

Cytomegaloviral infection in therapeutic practice: modern algorithm of diagnostics and treatment/ I. Ya. Izvekova, M. A. Mikhaylenko, E. I. Krasnova. . 90

Alma mater

Последипломное образование 96

Postgraduate education. 96

Социальная инициатива по профилактике, ответственному лечению и формированию основ активного долголетия

В рамках подготовки к Петербургскому международному экономическому форуму компания «Буарон» приняла участие во встрече компаний — членов Экономического совета Франко-российской торгово-промышленной палаты (CCI FranceRussie) с мэром Москвы Сергеем Собяниным. Руководители московских офисов девяти французских компаний за круглым столом представили текущие достижения и новые идеи по развитию бизнеса в Москве.

Президент Франко-российской торгово-промышленной палаты Эммануэль Киде выступил от имени всех представителей французского бизнеса: «Нам очень приятно быть здесь, так как Франция — значительный инвестор в российский рынок. В 2014–2016 годах, во время действия санкций, Франция занимала первое место по инвестициям в российский рынок».

Сергей Собянин отметил перспективы сотрудничества французских компаний и Москвы: «В последние 2 года товарооборот с Францией постепенно восстанавливается: в 2016 году он увеличился на 40%, в прошедшем году, по предварительным оценкам, рост составил около 10%. Так что я надеюсь и уверен, что наши взаимоотношения с Францией, французским бизнесом, будут позитивно развиваться». По словам мэра, активно развивается сотрудничество в области фармацевтики и образовательных проектов.

Магнитные наночастицы помогут останавливать кровотечения в 15 раз эффективнее

Ученые из Университета ИТМО нашли способ эффективно бороться с внутренними кровотечениями — одной из самых частых причин смерти при травмах. Исследователи разработали наночастицы с тромбином, управляемые магнитом. Препарат на основе таких частиц можно будет вводить внутривенно и доставлять прямо к месту повреждения сосуда. С его помощью можно локально ускорить образование тромба и снизить общую потерю крови в 15 раз. При этом наночастицы не токсичны для клеток человека и не вызывают побочных эффектов. Результаты исследования опубликованы в журнале *Scientific Reports*.

Внутренние кровотечения являются одной из самых распространенных причин смерти при травмах. Чтобы спасти человеку жизнь в таких случаях, необходимо как можно скорее остановить потерю крови. Для этого существует целый ряд препаратов, однако ни один из них не способен помочь без хирургического вмешательства. Чтобы ускорить остановку внутренних кровотечений, ученые пытаются создать препараты, которые можно вводить пациенту с помощью простой инъекции. Главная сложность в том, что средство должно вызывать свертывание крови не во всех сосудах, а только в месте повреждения.

Ученые Университета ИТМО предложили решение этой проблемы: лекарственные наночастицы, управляемые магнитом. В составе частиц — два ключевых компонента. Первый — это тромбин, главный фермент организма, ответственный за свертывание крови. Он взаимодействует с белком фибриногеном и запускает процесс образования тромбов для закупорки поврежденного сосуда. Молекулы тромбина в наночастицах заключены в специальную пористую структуру (матрикс) на основе минерала магнетита. Этот второй компонент позволяет управлять перемещением частиц в организме с помощью внешнего магнитного поля.

Магнитные наночастицы с тромбином сами по себе обладают низкой активностью и не вызывают свертывания крови в сосудах. Их можно вводить внутривенно, а потом с помощью магнита концентрировать в нужном месте. Если при этом ввести человеку дополнительную порцию фибриногена, кровотечение удастся остановить гораздо быстрее.

«Мы проверили эффективность наночастиц на образцах плазмы крови человека и на специальной модели сосуда, — рассказывает Андрей Дроздов, сотрудник лаборатории SCAMT («Растворная химия передовых материалов и технологий») Университета ИТМО. — Эксперимент на плазме показал, что тромбин в наночастицах не так активен, как свободный. Следующий эксперимент мы провели на модели кровяного русла, чтобы посмотреть, как поведут себя наночастицы при повреждении сосуда. Оказалось, что магнитная локализация компенсирует снижение активности. Наночастицы сокращают время свертывания крови в 6,5 раз и могут снизить общую потерю крови в 15 раз».

«Синтезировать такие наночастицы непросто, — говорит руководитель лаборатории Владимир Виноградов. — Важно, чтобы их размер не превышал 200 нанометров, иначе они будут непригодны для инъекций. Кроме того, необходимы такие условия синтеза, чтобы тромбин не разрушился и не утратил активность полностью. Наконец, нужно использовать только биосовместимые компоненты. Мы проверили токсичность наших наночастиц на человеческих клетках и убедились, что они безопасны даже при длительном воздействии».

Даная работа является частью большого проекта по созданию гибридных наноматериалов, способных останавливать кровотечение. В дальнейшем ученые планируют протестировать полученный материал на модельных животных, а также провести клинические испытания. Конечная цель — создать систему наночастиц, управляемых магнитом, которая позволит быстро и эффективно купировать внутренние кровотечения.

Впервые в России стартовала Федеральная социальная программа по профилактике и борьбе с бронхиальной астмой «Здоровые легкие»

Москва, 19 марта 2018 года. Российское респираторное общество запустило Федеральную социальную программу по профилактике и борьбе с бронхиальной астмой «Здоровые легкие». Первым городом-участником Программы стал Санкт-Петербург. В течение года в Программе примут участие еще 9 городов, среди которых Екатеринбург, Краснодар, Нижний Новгород, Новосибирск, Воронеж, Ростов-на-Дону, Самара, Челябинск и Москва.

По данным ВОЗ к концу апреля 2017 от астмы страдало около 235 миллионов человек. Это самая распространенная хроническая болезнь среди детей. По последним оценкам ВОЗ (2016 г.) за год в мире было зафиксировано 383 000 случаев смерти, вызванных астмой.

Главные цели программы — профилактика и борьба с бронхиальной астмой. Основные задачи — повысить значимость ранней диагностики бронхиальной астмы, выявить пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой, акцентировать внимание пациентов и врачей на необходимости и важности эффективного контроля над заболеванием, используя современные эффективные методы лечения. Кроме того, программа призвана усовершенствовать грамотность врачей-терапевтов, аллергологов и пульмонологов, а также повысить знания пациентов с бронхиальной астмой о заболевании, которым они страдают. Поэтому особое внимание будет уделяться обучению специалистов по вопросам диагностики и лечения бронхиальной астмы в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Для пациентов будут проведены образовательные программы, в рамках которых будут рассматриваться различные вопросы, в том числе как контролировать заболевание и жить полноценной жизнью.

В проведении образовательных семинаров для специалистов активное участие примут: Наталья Санина, первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья, Сергей Авдеев, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, Андрей Белевский, президент Российского респираторного общества и главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, Александр Аверьянов, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, главный пульмонолог ФМБА России, и другие.

В рамках программы «Здоровые легкие» будут проведены скрининговые исследования — спирометрия, позволяющая оценить характер возникающих нарушений дыхания. Функционирование кабинетов приема и диагностики пациентов будут осуществляться на постоянной основе.

Гастрошкола-2018: современные подходы к терапии заболеваний ЖКТ

1–3 марта 2018 года в Москве прошла 106-я Международная весенняя сессия национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по непрерывному последипломному развитию врачей гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов, педиатров, а также врачей общей практики.

В рамках мероприятия была организована сессия «Патогенетическое обоснование терапии частых проявлений гастроинтестинальной патологии (боль в животе, метеоризм, запоры)». В ходе сессии были проанализированы современные подходы к лечению распространенных гастроэнтерологических патологий, а также представлены результаты ряда наблюдательных программ.

О.Д.Лопина, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель группы кафедры биохимии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, и Т.Л.Лапина, к.м.н., доцент факультета послевузовского профессионального образования врачей МГМУ им. И.М.Сеченова, в своих докладах проинформировали участников мероприятия о результатах наблюдательных исследований тримебутина, проведенных в 2016 году. Было выявлено преимущество применения тримебутина практически по всем ключевым параметрам в сравнении со схемой лечения, включавшей только спазмолитик.

Помимо этого, в рамках прошедшей сессии и обсуждения современных подходов в лечении болезней ЖКТ ведущие практикующие эксперты представили:

- результаты исследований, согласно которым оптимальный эффект при устранении симптомов ГЭРБ оказывает антацид нового поколения — магалдрат. Было отмечено, что комбинация магалдрат + симетикон обладает одновременно антацидным, обволакивающим, адсорбирующим, цитопротективным и ветрогонным свойствами;
- роль осмотических слабительных: лактитол, лактулоза, полиэтиленгликоль, как препаратов первой линии терапии запоров и обладающих наивысшей степенью убедительности с точки зрения доказательной медицины.

Ученые выявили особенности белков, позволяющие точно нацеливать лекарства

Исследователи из МФТИ и ряда институтов США и Китая сумели расшифровать структуру одного из важнейших белков нервной системы в комплексе с несколькими лекарственными молекулами. Эта работа открывает возможности для разработки новых лекарств с контролируемым действием и сниженными побочными эффектами. Исследование опубликовано в журнале *Cell*.

Многие современные лекарства действуют на белки. Это обусловлено тем, что именно белковые молекулы делают в клетке большую часть физической и химической работы. При болезни слаженная работа белков нарушается, а лекарство позволяет восстановить равновесие, на время притормозив или усилив их работу. Многие белки, выполняющие схожую функцию, часто устроены почти одинаково, и одна и та же молекула лекарства может действовать на несколько их типов. Способность лекарства взаимодействовать с несколькими типами белков называется полифармакологией.

Ранее среди ученых господствовало мнение, что эффективность препарата обеспечивается воздействием на один конкретный тип белков в организме. Воздействие на все прочие типы вызывает лишь побочные эффекты, с которыми врачам приходится бороться. Поэтому главная задача всей фармакологии на тот момент заключалась в достижении максимальной селективности — способности действовать лишь на один тип белков. За этой концепцией закрепилась удачная метафора нобелевского лауреата Пауля Эрлиха, назвавшего высокоселективные препараты «волшебной пулей».

Однако развитие компьютерных технологий в химии и биологии позволило получать очень селективные препараты, ограниченные лишь 2–3 близкими подтипами белка-мишени, но их эффективность в случае некоторых сложных заболеваний резко снижалась по сравнению с низкоселективными аналогами. Полифармакология некоторых препаратов оказалась важной составляющей их действия. Она не обязательно должна вызывать серьезные побочные эффекты, однако необходимо тонко управлять тем, на какие белки действует лекарство. На смену «волшебной пуле» пришел «волшебный дробовик» — лекарство, воздействующее должным образом на нужный набор мишеней.

Задачей исследователей из МФТИ и их зарубежных коллег было выявление структурных особенностей белков, благодаря которым некоторые лекарства действуют на них селективно, а другие — нет. Для работы был выбран серотониновый рецептор 5-HT_{2c} — сигнальный белок, расположенный в мембране клеток и получающий сигнал от соседей с помощью гормона серотонина. Он имеет ряд важных особенностей. Во-первых, этот рецептор уже является важной мишенью в терапии ожирения и, потенциально, ряда психических заболеваний. Во-вторых, для него существует множество препаратов с очень разной селективностью, которые можно сравнить между собой. В-третьих, в организме человека есть еще около 800 рецепторов, которые очень похожи по строению на 5-HT_{2c}, но выполняют разные функции, поэтому неселективные препараты к нему часто вызывают внушительный букет разнообразных побочных реакций.

Всеволод Катрич, приглашенный профессор МФТИ, поясняет: «Для работы с серотониновым рецептором 5-HT_{2c} использовали 2 препарата: эрготамин и ритансерин. Эрготамин — это неселективный агонист, который обладает широким полифармакологическим профилем, действуя на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы. Ритансерин, напротив, обладает более узким полифармакологическим профилем и является селективным обратным агонистом к серотониновому рецептору 5-HT_{2c}. Таким образом, атомарные структуры 5-HT_{2c}, полученные в комплексах с эрготамином и ритансерином, позволяют не только понять, как отличаются активное и неактивное состояния рецептора (что само по себе является высоким достижением), но и установить причины селективности этих молекул».

Методом рентгеновской кристаллографии исследователи получили 3D-модель белка в момент взаимодействия с препаратом. Как и ожидалось, связывание препаратов с рецептором происходит по-разному. Область, с которой связывается эрготамин, устроена очень похоже у многих белков, что обеспечивает его неселективность. Ритансерин же связывается с рецептором несколько иначе и взаимодействует с определенными фрагментами, уникальными для той небольшой группы белков, на которые он действует. Ученые подтвердили, что именно эти участки белка отвечают за селективность, внеся в ген рецептора 5-HT_{2c} несколько мутаций, изменяющих эти фрагменты. Во всех случаях это приводило к снижению силы взаимодействия с ритансерином.

Грипп в России в марте 2018

Высокий уровень заболеваемости гриппом наблюдается в более чем 24 регионах страны — во многих экстренно закрывают школы и детские сады на карантин в мерах профилактики. Эксперты говорят о том, что штамм гриппа не особо важен в такой ситуации, ведь лечение назначают в любом случае идентичное.

Для тех же, кого все же интересует вид гриппа, пришедший в страну в первый весенний месяц, сообщаем — в регионах бушует грипп В, периодически встречаются штаммы А и С. «Сейчас нам нужно спокойно, уверенно, не ослабляя наших действий, пережить вторую волну, которая сегодня уже формируется за счет гриппа В», — говорят в Роспотребнадзоре.

В связи с высоким уровнем заболеваемости гриппом школы в регионах начали экстренно закрывать на карантин. При этом стоит быть внимательным — в некоторых субъектах государства карантин будет служить и весенними каникулами, которые по плану должны были начаться в первую неделю апреля.

Рост заболеваемости гриппом и ОРВИ отмечен сразу в нескольких российских регионах: Тульской, Саратовской, Иркутской областях, республиках Коми и Карелия, Санкт-Петербурге. Эпидемический порог заболеваемости гриппом и ОРВИ в среднем превышен на 63,5%. Заболеваемость у детей 7–14 лет превышена на 54,6%, у взрослых — на 85,6%. Увеличилось число людей с признаками тяжелой формы заболевания. Рост заболеваемости связывают с погодой — весна все никак не наступит, но люди расслабились и начали одеваться далеко не по погоде. Вирус же прибился в Россию из Европы, где бушует эпидемия еще с февраля 2018.

Многоликий ринит:

современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения

Н. Г. Астафьева*, [1], *доктор медицинских наук, профессор*
Д. Ю. Кобзев,** *доктор медицинских наук, профессор*
И. В. Гамова*, *кандидат медицинских наук*
И. А. Перфилова*, *кандидат медицинских наук*
Е. Н. Удовиченко*, *кандидат медицинских наук*
Л. В. Скучаева*, *кандидат медицинских наук*
И. Э. Михайлова*

**** ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ,** Саратов*
***** Лидс Тринити университет,** Хорсфорт, Великобритания*

Резюме. Риниты относятся к широко распространенным заболеваниям и нередко являются начальным ключевым звеном в формировании респираторной патологии как верхних, так и нижних дыхательных путей. В данном обзоре представлена информация о важности аналитического подхода к определению факторов риска, фенотипической классификации, критериям диагноза и терапии неаллергического ринита.
Ключевые слова: неаллергический ринит, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение, интраназальные кортикостероиды, антилейкотриены, интраназальные антигистаминные препараты, оральные антигистаминные препараты, таргетная терапия.

Abstract. Rhinitis is one of the most common diseases and is often the initial key link in the formation of respiratory pathology of both upper and lower respiratory tract. This review provides information on importance of analytical approach to identifying risk factors, phenotypic classification, criteria for diagnosis and therapy of non-allergic rhinitis.
Keywords: non-allergic rhinitis, diagnosis, differential diagnosis, treatment, intranasal corticosteroids, leucotriene antagonist, intranasal antihistamines, oral antihistamines, targeted therapy.

Ринит относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет междисциплинарную проблему, в решении которой принимают участие аллергологи, ЛОР-врачи, педиатры, терапевты, пульмонологи, семейные врачи, врачи общей практики. Тривиальная на первый взгляд болезнь существенно влияет на качество жизни пациента, сопровождается высокими затратами (прямыми и косвенными) на ведение пациентов, за последние годы социально-экономическое бремя ринита возрастает. Диагноз ринита рассматривается как «зонтичный» диагноз, то есть обобщающий термин для разных подтипов болезни. Некоторые из форм, например аллергический ринит (АР), детально охарактеризованы, начиная с первой версии Международной программы «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma, ARIA), учрежденной рабочей группой ВОЗ в 1999 г., и последующих консенсусных руководствах, в том числе новом типе клинического руководства с использованием современных мобильных технологий — MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis — «Система надзора над аллергическим ринитом и астмой MACVIA-ARIA», проект по внедрению комплексных путей медицинской помощи на основе индивидуальных мобильных приложений для врачей и пациентов). Название MACVIA — это аббревиатура фр. Contre les Maladies Chroniques pour un VIeillissement Actif — «Борьба с хроническими заболеваниями для обеспечения активности и здоровья в пожилом возрасте», программа рабочей группы Европейского инновационного партнерства по поддержанию активности и здоровья в пожилом возрасте (EIP on AHA) [1–4].

По сравнению с аллергическим ринитом обсуждение неаллергических компонентов ринита как воспалительного заболевания в литературе, клинической практике, руководствах по лечению представлено в меньшей степени, остаются неудовлетворенные потребности как специалистов, так и врачей первичной медико-санитарной помощи в простых инструментах оценки диагноза, дифференциального диагноза и выбора терапии для пациентов с неаллергическими ринитами (НАР).

Опубликованные в последние голы документы PRACTALL (2015), монографии Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) (2015), позиционная статья EAACI (2017) и др. вносят заметный вклад в понимание природы НАР, в них обсуждаются рекомендации по конкретным диагностическим критериям и вариантам лечения для достижения лучших результатов при ведении пациентов с НАР на основе системного междисциплинарного подхода и современной доказательной базы. Существует насущная необходимость внедрения этих научных достижений в сферу реальной клинической практики. Данный обзор будет способствовать интеграции потенциала медико-биологической науки и клинической медицины с целью использования в практическом здравоохранении [5–8].

[1] Контактная информация: astang@mail.ru

Терминология и классификация

Ринит — это любое воспаление слизистой оболочки носа, характеризующееся наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в носу. При определении хронического ринита важно наличие двух носовых симптомов по крайней мере 1 час ежедневно в течение как минимум 12 недель в год [7, 9–11].

Ринит, как зонтичный диагноз, используется для разных пациентов, существенно различающихся по генетической склонности к заболеванию, вариабельности к действию факторов среды, восприимчивости к лекарствам, возможности контроля симптомов и т. п.

Хотя большинство больных с хроническими ринитами имеет контролируемые симптомы во время лечения, но у некоторых из них имеется неконтролируемое течение болезни с выраженными клиническими проявлениями, что позволяет их отнести в группу тяжелых хронических заболеваний верхних дыхательных путей (severe chronic upper airway diseases — SCUAD) [12].

Для такого пула пациентов особенно важным представляется поиск индивидуальных генетических или приобретенных особенностей организма, которые определяют продолжительность обострений, характер осложнений, ответ на терапию, клинические исходы. Активно развивающаяся в последнее десятилетие концепция фенотипирования/эндотипирования меняет устоявшиеся взгляды на классификацию болезни и облегчает врачу выбор диагностических и лечебных процедур.

Фенотип (от греческого слова phainotip — являю, обнаруживаю) — совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития. Фенотип — это то, что мы видим или можем изменять, это своеобразный «вынос» генетической информации навстречу факторам среды. Фенотип определяется как интеграция различных характеристик, которые являются продуктом взаимодействия генов пациента с окружающей средой.

Для фенотипирования ринитов, как и других респираторных заболеваний, используются такие клинические параметры, как возраст, пол, этиология и основные механизмы развития, начало заболевания, его тяжесть, частота обострений, ответ на терапию и т. п. [5].

Среди пула пациентов с ринитами выделяют три основных клинических фенотипа: АР, инфекционный ринит (ИР) и неаллергический, неинфекционный ринит (НАНИР, или сокращенно НАР), а также возможные их комбинации (смешанные формы, которые в некоторых документах рассматривают как четвертый клинический фенотип).

Главным отличием НАР от АР является отсутствие иммунных механизмов.

Согласно общепринятому определению, НАР — это не IgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами. Симптомы НАР возникают в связи с действием неаллергических, неинфекционных триггеров, таких как изменения погоды, воздействие резких запахов и сигаретного дыма, изменения атмосферного давления и т.д. У таких лиц отсутствуют сопутствующие аллергические заболевания, аллергенспецифические IgE с помощью кожных проб или лабораторных тестов не выявляются [7, 13–15].

Фенотип охватывает клинически значимые свойства болезни, но не раскрывает детальные механизмы ее развития, патофизиологические особенности. Ключевые патогенетические механизмы для определенного фенотипа описывает эндотип.

Эндотип — субтип болезни, определяющий ее индивидуальные специфические функциональные или патогенетические различия, клинический прогноз (через скрытые молекулярные механизмы или особый ответ на фармакотерапию) [16–18].

Использование для фено/эндотипирования заболеваний новых статистических и математических методов (факторный, кластерный анализ) позволяет выявить определенные кластеры болезни в зависимости от клинических признаков, физиологии, иммунологии, патологии, генетики, ответа на лечение и других компонентов заболевания [16, 19, 20].

Такие подходы давно и эффективно используются при астме, а при ринитах — значительно реже, что отчасти объяснимо нестабильными взаимосвязями важных патогенетических характеристик, отсутствием четких маркеров и сложностью выделения различных эндотипов (воспалительных, фармакогенетических, эпигенетических, нейрорегуляторных).

Углубляясь в проблему фено/эндотипирования ринитов, можно отметить, что таких четко очерченных кластеров, как при астме, при ринитах не обозначено, хотя роль общих и уникальных путей для формирования ринитов и поиск индивидуальных мишеней для терапевтического влияния остаются в центре внимания. При анализе данных о связи между аллергией у родителей и развитием АР и НАР у детей в возрасте 8 лет в популяционной когорте BAMSE (шведская аббревиатура названия проекта Barn/дети; Allergy/Asthma // Аллергия/Астма; Milieu/окружающая среда, Stockholm/Стокгольм, Epidemiology/Эпидемиология) не было выявлено стабильных кластеров, объединяющих генетику с механизмом заболевания и терапевтическим эффектом. Наилучшим вариантом, оценивающим относительный вклад генетических факторов (семейного риска) в развитие ринита, была модель с 6 кластерами. Наибольшая распространенность АР — 37,5% (95% ДИ 30,0–45,3) отмечалась в кластере 1, который включил семьи, где оба родителя сообщили о сенной лихорадке и аллергии на пыльцу. НАР имел большую распространенность — 11,0% (95% ДИ 5,7–16,4) в кластере 4, который включил семьи, где у отца была сенная лихорадка, аллергия на пыльцу и экзема. Примерно равную распространенность АР и НАР (AR — 8,0%, 95%, ДИ 3,8–12,3% и НАР — 6,8%, 95% ДИ 2,9–10,7%) наблюдали в кластере 5, который характеризовался низкими пропорциями аллергических заболеваний среди родителей, кроме экземы среди отцов [21].

Выявление взаимосвязей, определение новых биомаркеров, поиск индивидуальных мишеней могут привести к более совершенным клиническим исследованиям и разработке новых методов лечения, направленных на определенные механизмы заболевания.

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

На основании понимания гетерогенности НАР, углубления представлений о механизмах развития, клинических характеристиках взамен прежних подходов [18, 22–25] в новой позиционной статье EAACI предлагается уточненная классификации субтипов НАР [7].

Согласно доминирующей клинической картине и/или патологическим аспектам основные феноти-

пы/субтипы включают лекарственно-индуцированный НАР; гормональный ринит, профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами), ринит пожилых людей; ринит, вызванный пищевыми продуктами/алкоголем; идиопатический НАР.

В последней предложенной классификации отдельно от НАР рассматривается локальный аллергический ринит (ЛАР), который характеризуется местной продукцией IgE, но отрицательными кожными тестами/отсутствием специфического sIgE при лабораторном анализе. Местная аллергическая реакция, ограниченная только слизистой оболочкой носа, получила название энтопии, и этот субтип ЛАР отнесен к фенотипу АР [26].

В уточненной классификации среди фенотипов НАР не рассматриваются редкие клинические феномены, мимикрирующие НАР, такие как состояние спонтанной утечки цереброспинальной жидкости (ликворея) после посттравматического или иного дефекта черепа и позвоночника, что приводит к одностороннему процессу появления водянистых выделений из носа. Такие пациенты не отвечают на терапию интраназальными глюкокортикостероидами (ИнГКС), ипратропиумом бромидом или капсаицином [27].

В ходе последних редакций специалистов Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) и EAACI из перечня субтипов НАР исключены проявления НАР, обусловленные анатомическими/механическими аномалиями носа, а также хронические риносинуситы. Также отдельно от основных фенотипов НАР рассматриваются изменения функции слизистой носа, обусловленные эндокринными/метаболическими, аутоиммунными и иными системными процессами [28].

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). Персистирующий неаллергический ринит с эозинофилией — это неоднородный синдром, был описан в начале 1980-х гг. [29]. По сути, он занимает промежуточное положение между АР, ЛАР и НАР, при этом не исключается участие иммунологических механизмов. Благодаря современной цитологии в настоящее время 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).

Таким образом, приведенные данные показывают, что НАР включает в себя множество различающихся подтипов, среди которых патофизиологически могут определяться варианты не только классического воспаления, обусловленного разнообразными клетками, но и другие варианты, включая нейрогенный и другие (в основном неизвестные) пути [30–32].

Социальное и экономическое бремя НАР

Высокая распространенность ринита во всех странах мира, дальнейший рост числа больных, испытывающих серьезный дискомфорт в связи с болезнью, часто формирующаяся коморбидность, высокие затраты на лечение по праву позволяют отнести ринит к глобальным проблемам здравоохранения.

В мире за 1996–2006 гг. число больных с ринитом достигло более 400 млн человек [33], а в европейской популяции более 25% людей имеют симптомы ринита [34].

В исследованиях по распространенности НАР число больных НАР в мире среди взрослых оценивается в 200 млн, 20 млн в США и 50 млн в Европе [35, 36].

Результаты совместных исследований пяти европейских стран (Германия, Франция, Италия, Испания и Великобритания) показали, что наблюдается изменение клинической картины ринита: сдвиг от легких к умеренным/тяжелым формам ринита (у 67,2%); при этом возрастает удельный вес (42,5%) персистирующих вариантов болезни; отмечается более частое сочетание у одного и того же больного аллергических и неаллергических форм. Среди пациентов с неинфекционным ринитом у 43% зарегистрирован аллергический ринит, 23% — неаллергический, 34% — смешанный [37].

Примерно 30% пациентов испытывают тяжелые проблемы и относятся к группе SCUAD (тяжелые хронические заболевания верхних дыхательных путей, severe chronic upper airway diseases), резистентной к терапии [12].

Из-за отсутствия точных дефиниций, плохого знания клинической картины и патофизиологии, НАР часто недооценивается врачами, и, как следствие, эпидемиологическое бремя также недооценено, особенно среди детей. Данные по точной распространенности НАР в педиатрии весьма неполные, однако сравнительное отношение распространенности пациентов с НАР и АР в детской популяции составляет не менее 1:3–4 [38, 39].

Недавний ретроспективный анализ [40], включивший информацию о 472 детях, наблюдаемых по поводу хронического ринита в течение года, показал, что было диагностировано 76,9% пациентов с АР, и, таким образом, оставшиеся 23,1% детей имели НАР.

Аналогичное соотношение было получено в более раннем педиатрическом исследовании по наблюдению за 660 детьми в возрасте от 1 до 18 лет, среди которых АР диагностирован в 75,9% случаев и НАР в 24,1% от общего числа пациентов с хроническим ринитом [41].

Распространенность НАР может отличаться в разных возрастных группах, так, в шведской когорте из 2024 детей в группе детей в возрасте 4 лет распространенность НАР была 8,1% и 6,3% в возрасте 8 лет [42].

Аналогичное исследование, проведенное в Сингапуре, показало, что НАР был диагнозом у 24,9% из 6600 детей с симптомами ринита (средний возраст 7,8 года) [41].

В Бельгии распространенность НАР среди 4959 субъектов 15 лет и старше (по заполняемым пациентом опросникам) составила 9,6% [43].

В рамках исследования GARD, проведенного в России, ринорея зарегистрирована у 19,2% (95% ДИ: 18,3–20,1); назальная обструкция — у 18,2% (95% ДИ: 17,3–19,2) в популяции [44].

Мониторинг за показателями распространенности симптомов ринита в Саратовской области показал, что 25–33% в популяции отмечают у себя симптомы ринита [45–49].

Из-за гетерогенности фенотипов НАР суммарная оценка экономического бремени болезни в отличие от АР затруднена. Но очевидно, что прямые и косвенные затраты на пациентов будут сопоставимы в той и другой группе. Если в Европе прямые затраты на лечение АР в год составляют 1–1,5 млрд евро [50], то, экстраполируя

эти данные на НАР (по соотношению больных АР:НАР), на лечение НАР они составят не менее 250–500 млн евро [11].

Экономическая оценка бремени ринитов показывает, что среди общих затрат, ассоциированных с ринитом, ведущую роль играют не столько прямые расходы (посещение врача, диагностические тесты, фармакотерапия, иммунотерапия, лечение коморбидных заболеваний), сколько косвенные затраты, на долю которых падает до 76–93% от стоимости болезни. При этом затраты обусловлены не столько пропусками работы, абсентеизмом (отсутствие на работе, включающее как уважительные, так и иные причины), но и появлением такого явления, как презентеизм, при котором работник из-за низкой продуктивности, чтобы выполнить необходимый объем работы, проводит на рабочем месте больше времени, чем это необходимо или требуется условиями трудового соглашения, находясь в плохом самочувствии. У 52% отмечается выраженное снижение продуктивности труда. Затраты возрастают при более тяжелых симптомах ринита [51].

Несмотря на то, что ринит не рассматривается как жизнеугрожающее заболевание, назальные симптомы часто мешают повседневной деятельности, нарушают сон, сексуальную активность, что приводит к негативным последствиям для семейной, социальной жизни, раскрытия интеллектуальных возможностей [28, 52–54].

Целый ряд исследований показывает, что влияние ринита на качество жизни более значимо, чем у некоторых больных астмой [55, 56].

Первые итоги пилотного исследования проекта MASK-Rhinitis (использование мобильного приложения The Allergy Diary — «Дневник аллергии», доступного в 21 стране) показали, что такие инструменты приложения, как визуальная аналоговая шкала и вопросник по оценке рабочей продуктивности — WPAI-AS (Work Productivity and Activity Impairment Allergic Specific Questionnaire, доступный в 6 странах в мобильном приложении), позволяют у 90% пациентов с неконтролируемым течением ринита отметить снижение рабочей продуктивности, причем у 50% она снижена значительно [57].

И хотя в этом исследовании респонденты (1136 пользователей) имели АР, нет сомнения в том, что среди них были пациенты, имеющие в основе заболевания неаллергические компоненты.

Оценка ассоциированных с НАР заболеваний, даже не столь детальная, как при АР, свидетельствует о высокой коморбидности у пациентов: наличие полипов, риносинуситов, астмы.

При изучении 455 пациентов (60,7% мужчин, возраст 4–84 лет) 108 (23,7%) имели аллергический ринит, 128 (28,1%) риносинусит с полипозом, 107 (23,5%) НАР (отрицательный кожный тест), 112 пациентов имели аллергический и неаллергический ринит, большинство из которых имели эозинофилию. Существовала значительная связь между НАР и семейным анамнезом носового полипоза (OR = 4,45, 95% ДИ = 1,70–11,61, p = 0,0019), тогда как эта ассоциация была несущественной для АР. Астма была одинаково частым заболеванием при НАР и АР, но чаще отмечалась у пациентов с полипозом. Чувствительность к ацетилсалициловой кислоте (Аспирину) была более частой в случае имеющихся носовых полипов, независимо от фенотипа ринита — АР (p = 0,03) или НАР (p = 0,01) [58].

Исследования у корейских детей и подростков (исследование включило наблюдение за 939 пациентами моложе 18 лет, по материалам 11 госпиталей в 2013–2015 гг.) показали, что группа НАР составила 14,5% (136 пациентов, из них 55,1% мальчиков, средний возраст 5,5 ± 2,9 года. Наиболее распространенной коморбидностью при АР и НАР были риносинуситы, они встречались с одинаковой частотой при фенотипе АР и НАР (всего 48,4% от всей обследованной популяции, у больных с АР — 42,8%, с НАР — 38,2%). Также с одинаковой частотой у лиц с разными фенотипами ринита ассоциировались нарушения сна (среди всей популяции — 38,6%, при АР — 33,4%, при НАР — 27,2%) и атопические дерматиты (среди всей популяции — 29,7%; при АР — 29,1%; при НАР — 35,1%). Другие коморбидности чаще выявлялись при АР (конъюнктивит — 37,5%, астма 29,9%, средний отит — 10,1%), чем при НАР, где частота этих коморбидностей составила соответственно 11,2%, 10,3%, 3,8% [59].

Другие сопутствующие заболевания включают инфекции дыхательных путей, нарушение концентрации внимания у детей, нарушение способности к обучению, поведенческие и психологические эффекты. Дыхание через рот увеличивает у детей при нелеченном рините риск развития лицевых аномалий (увеличение длины лица, ретрогнатия верхней и нижней челюсти, нарушение прикуса и др. из-за нарушения носового дыхания) [47, 51, 60].

Таким образом, НАР затрагивает значительное количество пациентов, у них имеются разнообразные беспокоящие симптомы, коморбидные заболевания, болезнь отличается серьезным экономическим ущербом и влиянием на качество жизни, триггеры трудно определяются, ответ на терапию плохо предсказуем. Фенотипы/эндотипы являются динамическими, нередко отмечается перекрытие синдромов или трансформация, эволюция одного типа в другой, тем самым затрудняется использование стратифицированной и персонализированной медицины при НАР. Все эти аспекты требуют глубокого изучения, включая исследования эффективности терапевтических вмешательств на основе углубления представлений о механизмах развития разных фенотипов/субтипов НАР.

Клинические характеристики и некоторые патофизиологические маркеры фенотипов/субтипов НАР

Лекарственно-индуцированный НАР

В позиционной статье PRACTALL (совместный документ, подготовленный европейскими и американскими специалистами (European Academy of Allergy and Clinical Immunology и American Academy of Allergy, Asthma and Immunology)) в соответствии с основными точками приложения различных лекарственных препаратов предлагается среди больных с лекарственно-индуцированным ринитом выделять его аллергические формы и НАР. Аллергический лекарственно-индуцированный ринит может быть компонентом общей IgE-опосредованной аллергической реакции. Подходы к его диагностике и лечению не отличаются от других фенотипов АР.

Если же ринит не связан с образованием IgE, то следует рассматривать его как НАР. В пуле пациентов с лекарственно-индуцированным НАР можно выделить по меньшей мере четыре подгруппы, три из которых связаны с системным применением фармакопрепаратов и один — с топической фармакотерапией деконгестантами (альфа-адренергическими агонистами) [5].

Первый субфенотип лекарственно-индуцированного НАР (местное воспаление при применении нестероидных противовоспалительных препа-

ратов — НПВП, в том числе ацетилсалициловой кислоты) связан с изменением метаболизма арахидоновой кислоты, ингибированием ее циклооксигеназного пути трансформации и активацией липоксигеназного пути с образованием цистеиниловых лейкотриенов.

Для этой категории пациентов целевая группа EAACI/WAO рекомендует в настоящее время использовать вместо AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) термин NERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), что в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное заболевание», или более соответствующий русский эквивалент «усугубляющееся нестероидными противовоспалительными препаратами респираторное заболевание» [5, 61].

Чтобы более корректно ориентироваться в терминологическом многообразии реакций гиперчувствительности к Аспирину и НПВП, важно четко представлять, что Аспирин/НПВП лишь усугубляют, ухудшают, обостряют респираторные симптомы, но не являются ее первопричиной. В соответствии с этим исключение контакта с НПВП не приводит к разрешению астмы, ринита или хронического риносинусита.

В предыдущих публикациях для обозначения обостряющихся от приема Аспирина и НПВП респираторных болезней нами была предложена русскоязычная аббревиатура Н/А ОРБ (НПВП и Аспирином Обостряемая Респираторная Болезнь) как наиболее близкая к оригинальным англоязычным вариантам AERD и NERD [62, 63].

Результаты крупного европейского опроса, проведенного у пациентов с подтвержденным диагнозом Аспирин-индуцированной астмы (включая провокационные пробы), показали, что заболевание начинается с ринита, нередко связанного с респираторной инфекцией, появляется ринорея, назальная обструкция, чихание, редко — боль в околоносовых пазухах, средний возраст начала заболевания — 30 лет. Многолетний, резистентный к терапии ринит приводит к потере обоняния у 55%. В среднем через 2 года после появления ринита появляются симптомы астмы, а затем примерно через 4 года — непереносимости НПВП. В целом наблюдается примерно следующая возрастная последовательность развития симптомов: ринит — 30 лет, астма — 32 года, назальные полипы — 35 лет, реакции непереносимости АСК/НПВП — 35 лет [64].

Накапливаются данные о том, что определенную роль в этом процессе могут играть тромбоциты, генерируя ферменты, необходимые для производства лейкотриенов лейкоцитами [65–68].

Второй субфенотип лекарственно-индуцированного НАР связан с нейрогенным механизмом развития, опосредуется сосудистыми эффектами альфа- и бета-адренергических антагонистов, которые снижают уровень симпатического тонуса. К таким препаратам относятся клонидин, гуанетидин, доксазоцин, метилдопа и т. д. [69], а также селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (используемые для лечения эректильной дисфункции — силденафил, тадалафил, варденафил и т. д.) [70].

Третий субфенотип лекарственно-индуцированного НАР 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 [69].

Одним из возможных механизмов действия лекарств из группы пептидергических препаратов является неиммунологическая активация тучных клеток. После связи лекарства с рецептором, сопряженным с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs, рецепторы, известные под названием серпентины или семиспиральные рецепторы), в частности с рецептором MRGPRX2, происходит активация внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящая в итоге к клеточному ответу [5, 71].

Четвертый субфенотип лекарственно-индуцированного НАР связан с длительным использованием местных альфа-адренергических агонистов (деконгестантов, сосудосуживающих средств) и хорошо известен под названием медикаментозный ринит.

Уменьшение кровотока в слизистой оболочке носа сопровождается гипоксией и, возможно, отрицательной обратной нервной связью.

Развивающийся синдром рикошета (rebound-syndrome) проявляется снижением чувствительности рецепторов к эндогенному норадреналину и сосудосуживающим средствам, что требует постоянного повышения дозы сосудосуживающих капель, на фоне дальнейшего использования которых усиливаются сухость, жжение, повышение кровоточивости слизистой оболочки полости носа, снижаются защитные функции носа [23, 72].

Параллельное использование ИнГКС может предотвратить эту проблему [7, 73].

Гормональный ринит

Среди пациентов с гормональными ринитами также можно выделить насколько субфенотипов.

Первый субфенотип гормонального ринита связан с беременностью, половым созреванием и менструальным циклом. Ринит беременных чаще встречается среди курильщиц [74].

Во время беременности, в особенности во II и III триместрах, реактивность слизистой оболочки носа обусловлена повышением содержания эстрогенов крови, ингибирующих ацетилхолинэстеразу, что, в свою очередь, повышает уровень ацетилхолина и усиливает вызываемые им эффекты (расширение сосудов и гиперсекреция слизистой оболочки полости носа) [75].

Предлагается в этой подгруппе выделение эндотипа, при котором вазодилатация происходит за счет увеличения бета-эстрадиола и прогестерона и их влияния на Н1-рецепторы слизистой оболочки и функции эозинофилов [76]. Отмечено, что тестостерон, наоборот, уменьшает активацию и жизнеспособность эозинофилов [77].

Второй субфенотип гормонального ринита связан с акромегалией. Повышение уровня человеческого гормона роста вызывает гипертрофию слизистой носа [78].

Другие фенотипы/субтипы, связанные с эндокринными расстройствами (гипотиреоз), редко встречаются и недостаточно документированы.

Профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ ирритантами)

Индуцированный ирритантами НАР важно дифференцировать от иммунологически обусловленного профессионального АР. Учитывая высокую распространенность ринита в общей популяции, необходимо проводить объективные пробы с целью подтверждения профессионального генеза ринита.

В определении профессионального ринита [1, 79] сделан акцент на то, что симптомы профессионального ринита связаны со специфическими условиями на рабочем месте, но не со стиму-