УДК 616.211-002.193-007:57.083
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-69-73>

Алгоритм диагностического поиска при IgE-независимом аллергическом рините

Р. А. Тригубенко¹, Е. Г. Портенко¹

Тверской государственный медицинский университет,
г. Тверь, 170100, Россия

Diagnostic search algorithm for IgE-independent allergic rhinitis

R. A. Trigubenko¹, E. G. Portenko¹

Tver State Medical University,
Tver, 170100, Russia

Аллергический ринит является широко распространенным заболеванием, находящимся на стыке двух специальностей: оториноларингологии и аллергологии. В настоящее время для него характерны раннее начало, нередко непрерывно рецидивирующее течение и рефрактерность к традиционным методам лечения. Неустойчивые ремиссии, склонность к осложнениям, недостаточная эффективность проводимой терапии позволяют предположить, что аллергический ринит протекает на фоне вторичного иммунодефицита – благоприятного фактора для развития бактериальной суперинфекции на поврежденной слизистой оболочке полости носа. В условиях нарушенного иммунного гомеостаза микробный пейзаж слизистой оболочки полости носа характеризуется полиморфизмом, бактериальные агенты могут выступать в качестве инфекционного антигена. Статья посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме – хроническому IgE-независимому аллергическому риниту, обусловленному аллерген-специфическими лимфоцитами или антителами класса IgG с образованием иммунных комплексов. В статье раскрывается содержание понятия «хронический инфекционно-зависимый аллергический ринит», выделены и описаны его характерные признаки, рассмотрены ключевые этапы диагностики. Отражено значение знаний о медиаторах хронического эозинофильного воспаления для практикующих врачей. Работа имеет междисциплинарный характер, написана на стыке оториноларингологии, аллергологии и иммунологии и будет интересна врачам различных специальностей.

Ключевые слова: хронический ринит, аллергический ринит, микробный пейзаж, иммунитет, алгоритм диагностики.

Для цитирования: Тригубенко Р. А., Портенко Е. Г. Алгоритм диагностического поиска при IgE-независимом аллергическом рините. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):69–73. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-69-73>

Allergic rhinitis is a widespread disease located at the junction of two specialties: otorhinolaryngology and allergology. Currently, it is characterized by an early onset, often continuously recurring course and refractory to traditional methods of treatment. Unstable remissions, a tendency to complications, and the lack of effectiveness of the therapy suggest that allergic rhinitis occurs against the background of secondary immunodeficiency, a favorable factor for the development of bacterial superinfection on the damaged mucous membrane of the nasal cavity. In conditions of impaired immune homeostasis, the microbial landscape of the nasal mucosa is characterized by polymorphism, bacterial agents can act as an infectious antigen. The article is devoted to a current problem – chronic IgE-independent allergic rhinitis due to allergen-specific lymphocytes or IgG antibodies with the formation of immune complexes. The article reveals the content of the concept of “chronic infectious-dependent allergic rhinitis”, its characteristic features are highlighted and described, the key stages of diagnosis are considered. The importance of knowledge about mediators of chronic eosinophilic inflammation for practitioners is reflected. The work is interdisciplinary in nature, written at the intersection of otorhinolaryngology, allergology and immunology and will be interesting to doctors of various specialties.

Keywords: chronic rhinitis, allergic rhinitis, microbial landscape, immunity, diagnostic algorithm.

For citation: Trigubenko R. A., Portenko E. G. Diagnostic search algorithm for IgE-independent allergic rhinitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(2):69–73. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-69-73>

Список сокращений

АР – аллергический ринит

ВИД – вторичный иммунодефицит

ПАР – персистирующий аллергический ринит

ИАР – инфекционно-зависимый аллергический ринит

IgE – иммуноглобулин E

Неуклонный рост заболеваемости, раннее начало, нередко непрерывно рецидивирующее течение и резистентность к традиционной противоаллергической терапии определяет медико-социальную значимость аллергического ринита (АР) [1, 2]. Ученые и практики во всем мире на протяжении десятилетий разрабатывают и совершенствуют возможные способы его лечения. Тем не менее однозначного варианта терапии, который смог бы перевести заболевание в стойкую ремиссию, еще не найдено.

Персистенция клинических симптомов АР и частые рецидивы заболевания могут быть обусловлены нарушением микробного пейзажа слизистой оболочки полости носа, представители бактериального сообщества которого способны выступать антигенами в развитии IgE-независимых реакций гиперчувствительности замедленного типа, обуславливая недостаточный эффект традиционной противоаллергической терапии [3–5].

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Аллергический ринит и его влияние на астму) является основной организацией, занимающейся изучением данного заболевания. Наиболее современными и качественными с позиции доказательной медицины являются рекомендации ARIA-2016 [6, 7], в которых наряду с прочим отражены критерии постановки диагноза и определения степени тяжести персистирующего аллергического ринита (ПАР), а также общепринятые стандарты его диагностики. В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (2016) регламентировано, что «Обследование и лечение больных АР должно проводиться параллельно врачами двух специальностей: оториноларингологами и аллергологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии АР» [8].

При наличии у пациента характерного аллергологического анамнеза и клинических симптомов АР для подтверждения диагноза необходимо проведение специфического аллергологического обследования.

Клинический осмотр оториноларинголога должен включать подробное изучение жалоб, анамнеза заболевания и жизни, осмотр ЛОР-органов рутинным способом и с помощью оптической техники. Наряду со специфическими (заложенность носа, чихание, зуд, ринорея) не-

обходимо учитывать общие неспецифические симптомы (слабость, недомогание, раздражительность, нарушение сна и концентрации внимания), а также семейную отягощенность по аллергическим заболеваниям со стороны ближайших родственников (наличие респираторных и кожных аллергических заболеваний, лекарственной аллергии), неблагоприятные жилищно-бытовые условия (сырость, плесень в жилище). Необходимо уточнять время и условия возникновения заболевания, особенности его течения, предшествующие патологии носа и околоносовых пазух, определить их связь с настоящим заболеванием. Особое внимание обратить на сопутствующие (отит, дисфункция слуховой трубы, хронический синусит, хронический тонзиллит, рецидивирующие бронхиты, частые ОРВИ) и коморбидные (бронхиальная астма, атопический дерматит) заболевания, а также на проводимую терапию, способствующую нарушению назального микробиоценоза (топические кортикостероиды, системные и местные антибиотики). Осмотр ЛОР-органов проводится по общепринятым методикам и включает проведение традиционной передней и задней риноскопии, фарингоскопии, непрямой ларингоскопии и отоскопии. При передней риноскопии основное внимание необходимо обратить на поверхность слизистой оболочки полости носа: ее цвет, влажность или сухость, наличие и характер назального секрета, размеры и форму носовых раковин, способность слизистой раковин к сократимости после ее анемизации 0,1% раствором адреналина гидрохлорида, форму перегородки носа. При задней риноскопии определить наличие изгибов заднего отдела соустья, гипертрофии задних концов носовых раковин, аденоидных вегетаций. Для более детального осмотра среднего и заднего отделов полости носа проводилась оптическая эндоскопия жесткими эндоскопами Hopkins 0° и 30°. При наличии показаний в качестве лабораторных методов рекомендовано выполнение клинического анализа крови и цитологического анализа назального секрета. Для АР характерно повышение уровня эозинофилов периферической крови и назального секрета (более 10%). Однако следует учитывать, что в том и другом случае эозинофилия может быть обусловлена другими причинами, в том числе приемом некоторых лекарственных препаратов. Показаниями для рентгенологического исследования полости носа и околоносовых пазух являются наличие симптомов риносинусита и маркеров бактериального воспаления в клиническом анализе крови.

Клинический осмотр аллерголога должен включать проведение специфического аллергологического обследования для подтверждения аллергической природы ринита в соответствии со

Рис. 1. Алгоритм аллергодиагностики аллергического ринита.

Fig. 1. Algorithm for Allergic Diagnostics of Allergic Rhinitis.

схемой, утвержденной в клинических рекомендациях (рис. 1) [8].

Зачастую результаты аллергологического обследования выявляют отсутствие аллерген-специфических IgE в сыворотке крови у больных часто рецидивирующим АР с персистирующими симптомами (заложенность носа, чихание, зуд, ринорея)

и недостаточным эффектом ранее проводимой традиционной противоаллергической терапии. На рис. 2 представлен предлагаемый алгоритм диагностического поиска при ПАР с отсутствием аллерген-специфических IgE в сыворотке крови.

Согласно классификации Номенклатурного комитета Всемирной организации по аллер-

Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска при IgE-независимом аллергическом рините.

Fig. 2. Diagnostic search algorithm for IgE-independent allergic rhinitis.

Т а б л и ц а
Нормальные значения микрофлоры верхних дыхательных путей
(Гуров А. В., 2011)

Table 1
Normal values of microflora of the upper respiratory tract
(Gurov A. V., 2011)

Микроорганизмы	Количество, КОЕ/мл
Стрептококки альфа-гемолитические бета-гемолитические гамма-гемолитические	10^5-10^6 – 10^5-10^6
<i>Neisseria spp.</i>	10^2-10^4
<i>Staphylococcus spp.</i>	10^1-10^4
<i>Haemophilus spp.</i>	10^1-10^2
<i>Corynebacterium spp.</i>	10^1-10^3
<i>Lactobacterium spp.</i>	10^1-10^3
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^1-10^3

гии (2003), основанной на ведущих иммунологических механизмах, инициирующих и опосредующих аллергические реакции, к не IgE-опосредованным, обусловленным аллерген-специфическими лимфоцитами или антителами класса IgG с образованием иммунных комплексов, могут быть отнесены инфекционно-зависимые риниты. Хроническое течение заболевания, неполное выздоровление, неустойчивые ремиссии и частые обострения, склонность к осложнениям и рефрактерность к традиционному лечению позволяют предположить, что заболевание протекает на фоне вторичного иммунодефицита (ВИД).

Особая форма хронического ринита, при которой под действием инфекционных антигенов на фоне нарушения иммунного гомеостаза при участии всех четырех типов аллергических реакций и аутоиммунного компонента идет формирование персистирующего иммунного воспаления, называется хроническим инфекционно-зависимым аллергическим ринитом (ИАР) [9]. Антигенами при этой форме АР могут являться бактерии, вирусы, грибы и тканевые белки. В отечественных и зарубежных литературных источниках отсутствует статистическая информация о частоте встречаемости того или иного антигена. В настоящей статье предложен диагностический поиск при бактериальной инфекции. Остальные же этиологически значимые факторы могут явиться перспективой дальнейшей разработки темы.

В целях выделения чистой культуры возбудителя заболевания и ее идентификации по набору свойств необходимо произвести забор материала со слизистой оболочки полости носа у больных ИАР и последующее бактериологическое исследование материала. Забор материала должен осуществляться стерильным ватным тампоном, который затем будет помещен в стерильную про-

бирку с транспортной средой и доставлен в сан-баклабораторию. Интерпретация полученных результатов бактериологического исследования производится с учетом нормальных значений микрофлоры верхних дыхательных путей, представленных в таблице.

Нарушение микробного пейзажа слизистой оболочки полости носа не всегда выступает в роли антигена при хроническом эозинофильном воспалении, а может являться лишь сопутствующим состоянием. В целях подтверждения непосредственного влияния нарушенного бактериального состава слизистой оболочки полости носа на течение ПАР следует определять маркеры хронического ИАР. Маркеры ИАР – медиаторы иммунного эозинофильного воспаления слизистой оболочки носа, представленные хемокинами RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации), эотаксином, молекулами адгезии ICAM-1 (межклеточная адгезия) и VCAM-2 (васкулярная адгезия), цитокинами ИЛ-5, ФНО- α , лейкотриены и др., наличие которых не характерно для банального хронического (нейтрофильного) ринита [9].

Патогномоничным признаком ИАР является выявление в назальном секрете, в плазме крови, в биоптате слизистой оболочки полости носа и в полипах продуктов дегрануляции активированных эозинофилов в виде эозинофильных протеинов: ECP (eosinophil cationic protein) – эозинофильного катионного протеина, MBP-1 (major basic protein) – главного основного белка и др. [9]. Эозинофильный катионный протеин является объективным маркером активации эозинофилов, составляющим 70% всех белков, продуцируемых эозинофилами. Определение его уровня в сы-

воротке крови является высокочувствительным методом. Концентрация катионного протеина отражает активность эозинофильного воспаления при ИАР и может служить критерием контроля эффективности лечения данного заболевания.

Выводы

Неустойчивые ремиссии и частые обострения АР, склонность к осложнениям, рефрактерность к традиционным методам лечения позволяют предположить, что заболевание протекает на фоне

ВИД, а причиной атопического процесса является инфекционный антиген.

ИАР является IgE-независимым, обусловленным аллерген-специфическими лимфоцитами или антителами класса IgG с образованием иммунных комплексов.

Активность эозинофильного воспаления при ИАР отражают его медиаторы, основным из которых является катионный протеин эозинофилов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Польшнер С. А. Аллергические риниты: особенности клиники, прогноз, лечение. *Лечащий врач*. 2000;4:18–23. <https://www.lvrach.ru/2000/04/4525924/>
2. Greiner A. N., Hellings P. W., Rotiroti G. et al. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378:2112–2122. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60130-X
3. Федосеева В. Н., Молотилова Б. А., Ларина О. Н., Федоскова Т. Г. Бактериальная аллергия. Пенза, 2004. 213 с.
4. Романенко Э. Е., Батуро А. П., Мокроносова А. М. Микрофлора слизистой носа при круглогодичном аллергическом и инфекционном ринитах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2003;3:66–71. <https://elibrary.ru/item.asp?id=14967959>
5. Усвятцов Б. Я., Паршута Л. И., Бухарин О. В. Характеристика микробного биоценоза слизистой оболочки полости носа у здоровых людей и стафилококковых бактерионосителей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2000;5:65–69. <https://elibrary.ru/item.asp?id=14951604>
6. Guyatt G., Oxman A. D., Akl E. A. et al. GRADE guidelines: 1 Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(4):383–394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
7. Brożek J. L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
8. http://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf – клинические рекомендации МЗ РФ «Аллергический ринит».
9. Волков А. Г., Трофименко С. Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР органов. М.: ЗАОР «НПП «Джангар», 2007. 176 с.

REFERENCES

1. Pol'ner S. A. Allergicheskie rinity: osobennosti kliniki, prognoz, lechenie. *Lechashchii vrach*. 2000;4:18–23. (in Russ.). <https://www.lvrach.ru/2000/04/4525924/>
2. Greiner A. N., Hellings P. W., Rotiroti G. et al. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378:2112–2122. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60130-X
3. Fedoseeva V. N., Molotilov B. A., Larina O. N., Fedoskova T. G. *Bakterial'naya allergiya*. Penza, 2004. 213 p. (in Russ.)
4. Romanenko E. E., Batur A. P., Mokronosova A. M. Microflora of the nasal mucosa in allergic perennial and infectious rhinitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2003;3:66–71 (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=14967959>
5. Usvyatsov B. Ya., Parshuta L. I., Bukharin O. V. Microbial biocenosis of the nasal mucosa in healthy persons and in staphylococcus carriers / B.YA. Usvyatsov, L.I. Parshuta, O.V. Buharin. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2000;5:65–69. (in Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=14951604>
6. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. GRADE guidelines: 1 Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(4):383–394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
7. Brożek J. L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
8. http://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf – klinicheskie rekomendatsii MZ RF «Allergicheskii rinit». (In Russ.)
9. Volkov A. G., Trofimenko S. L. *Klinicheskie proyavleniya vtorichnogo immunodefitsita pri zabolevaniyah LOR organov*. M.: ZAO «NPP «Dzhangar», 2007. 176 p. (in Russ.)

Информация об авторах

✉ **Тригубенко Регина Андреевна** – аспирант кафедры оториноларингологии, Тверской государственный медицинский университет (Россия, 170100, г. Тверь, Советская ул., д. 4); тел.: 8 (4822) 77-54-40, e-mail: reginatgma@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-7340>

Портенко Елена Геннадьевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, Тверской государственный медицинский университет (Россия, 170100, г. Тверь, Советская ул., д. 4); тел.: 8 (4822) 77-54-40, e-mail: e.g.portenko@yandex.com

Information about the authors

✉ **Regina A. Trigubenko** – postgraduate student of the Chair of Otorhinolaryngology, Tver State Medical University (4, Sovetskaia St., Tver, 170100, Russia); phone: +7 (4822) 77-54-40, e-mail: reginatgma@mail.ru

Elena G. Portenko – MD, Associate Professor Otorhinolaryngology, Tver State Medical University (4, Sovetskaia St., Tver, 170100, Russia); phone: +7 (4822) 77-54-40, e-mail: e.g.portenko@yandex.com