

УДК 616.211-002

DOI 10.36691/RAJ.2020.16.4.007

Постназальный затек как причина кашля при аллергическом рините

А.В. Максимова, Ю.С. Смолкин

«ООО Научно-клинический консультативный центр Аллергологии и Иммунологии»;
РФ, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6

E-mail: a.maksimova@adair.ru

Резюме. В статье рассмотрена проблема постназального затека при аллергическом рините и связанного с ним синдрома кашля. Проанализирована общемировая статистика встречаемости данной нозологии. Представлены основные механизмы формирования постназального затека и кашля при аллергическом рините. Обозначены акценты в диагностическом и терапевтическом подходах. Предложены современные возможности применения топических интраназальных антигистаминных препаратов при лечении этого состояния.

Ключевые слова: постназальный затек, аллергический ринит, кашель, интраназальные глюкокортикостероиды, топические интраназальные антигистаминные препараты, азеластин

Postnasal drip syndrome as a cause of cough in allergic rhinitis

A.V. Maximova, Y.S. Smolkin

Scientific and clinical Advisory center of Allergy and Immunology; 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation

E-mail: a.maksimova@adair.ru

Abstract. The article deals with the problem of postnasal drip syndrome in allergic rhinitis and associated cough syndrome. Global statistics of the occurrence of this disease was analyzed. The basic mechanisms of postnasal drip and cough formation in allergic rhinitis are presented. The emphasis in diagnostics and therapeutic approaches is indicated. The modern possibilities of topical intranasal antihistamines using in the treatment of this condition are proposed.

Key words: postnatally drip, allergic rhinitis, cough, intranasal glucocorticoids, topical intranasal antihistamine, azelastine

По данным мировой статистики, ежегодно отмечается рост числа заболеваемости аллергическим ринитом (АР) [1]. По мнению большинства исследователей, данный факт связан в значительной мере с загрязнением окружающей среды (атмосферного воздуха, воды, почвы химическими соединениями) [2]. В настоящее время распространенность синдрома кашля при АР, согласно различным источ-

никам, колеблется в пределах от 25,5 до 42,5% [3–5]. То есть около половины всех пациентов, страдающих АР, отмечают кашель различной степени интенсивности. В 2012 г. группа ученых провела глобальное ретроспективное исследование по изучению частоты кашля у пациентов с АР, в котором установлена тесная взаимосвязь АР и синдрома ночного кашля у детей. При анализе 136 506 историй болезни с

Для корреспонденции

Максимова Анна Владимировна
аллерголог-иммунолог, педиатр, «ООО Научно-клинический консультативный центр Аллергологии и Иммунологии»; РФ, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6. E-mail: a.maksimova@adair.ru

For correspondence

Anna V. Maximova
ООО Scientific and clinical Advisory center of Allergy and Immunology; 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation.
E-mail: a.maksimova@adair.ru

Статья поступила 05.11.2019 г.

Принята к печати 09.12.2019 г.

Рекомендована к публикации
О.Г. Елисютиной

жалобами на ночной кашель оказалось, что наиболее вероятной его причиной является именно АР. Фактор коморбидности с бронхиальной астмой (БА) и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в данном исследовании был исключен. Полученные результаты позволили авторам статьи заключить, что детям с ночным кашлем показана обязательная диагностика и лечение заболеваний полости носа [6]. Это не случайно, так как так называемый постназальный затек (ПНЗ) описывается как одна из основных причин возникающего кашля. Так, по официальной статистике западных стран, ПНЗ является ведущей причиной хронического кашля с распространенностью 24–52% [7–9]. По данным коллег из Китая, ПНЗ является второй ведущей причиной хронического кашля с распространенностью 25–26% [10, 11].

Впервые упоминание о ПНЗ датировано XVIII веком. Это состояние определялось в дословном переводе как «глочная форма хронического катара» (Frank, 1794). Первый же детальный анализ ПНЗ был проведен британским отоларингологом Dobell в 1866 г., и многие специалисты до настоящего времени считают данное этим автором определение, пожалуй, наиболее точным и лаконичным: «Постназальный катар может быть как острым, так и хроническим, и он в большей степени является проявлением других заболеваний, чем самостоятельной патологией» [12].

В педиатрической практике практически любое заболевание верхних дыхательных путей может сопровождаться симптомами ПНЗ. Эта проблема настолько актуальна, что является не только одной из наиболее распространенных причин обращения к оториноларингологу, но и к специалистам других специальностей, в том числе и к аллергологу. Клиническую же значимость синдрома подчеркивает тот факт, что изолированно или в сочетании с другими заболеваниями он является чуть ли не самой распространенной причиной хронического кашля и обозначает клинические ситуации, при которых отделяемое из носа стекает по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево [13–15].

Поскольку ПНЗ как проявление постназального синдрома не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой клиническую ситуацию в результате воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазух, в настоящее время этот термин является спорным. В 2006 г. американская коллегия торакальных врачей (АССР) из-за противоречий касательно патофизиологии постназального синдрома предложила его заменить на термин «кашлевой синдром верхних дыхательных путей» («Upper airway cough syndrome» — UACS) [16, 17].

Наиболее часто в англоязычной литературе для определения данного состояния используют термин *postnasal drip*. В русском языке пока не существует

общепринятого аналога данного термина, поэтому чаще используют определения синдром постназального затекания, постназального затека, ретроназальных выделений [18].

ПНЗ может сопровождать различные заболевания полости носа и придаточных пазух носа [19]. Основным же явным и видимым клиническим проявлением ПНЗ все же остается кашель [18]. Многие авторы отмечают тот факт, что пациенты, страдающие аллергическим ринитом, довольно часто предъявляют жалобы на кашель, преимущественно ночной, различной степени интенсивности [15], а клиницисты также отмечают высокую распространенность кашля среди пациентов, страдающих АР [20]. По-видимому, это связано с тем, что ПНЗ является, по сути, неотъемлемым симптомом, сопровождающим это распространенное аллергическое заболевание.

Результаты, подтверждающие повышенную чувствительность к кашлю у пациентов с заболеваниями полости носа, которые протекают с ПНЗ, были получены в 2013 г. В результате исследования у данной группы пациентов обнаружены специальные рецепторы «TRPV1», которые имеют очень широкое представление на слизистой верхних и нижних дыхательных путей. Раздражение именно этих рецепторов приводило к достоверному увеличению частоты кашля у испытуемых [21].

И тем не менее, несмотря на столь широкую распространенность данного состояния, в доступной литературе проблема кашля, вызванного постназальным затеком при АР, освещена крайне скудно.

Клинически ПНЗ при АР проявляется кашлем с наиболее интенсивными проявлениями в положении лежа, сразу после пробуждения или во время физической активности. Помимо основных жалоб на заложенность носа, снижение обоняния, зуд и обильную ринорею пациенты указывают на «ощущение стекания слизи в горло», потребности в частом откашливании, скоплении слизи в полости носа, носоглотке, першение в горле. Кашель по характеру сухой, но в связи с откашливанием назальной слизи, которая затекает в дыхательные пути, по жалобам больных он выглядит как продуктивный. При осмотре данной группы пациентов отмечаются все признаки, характерные для АР, такие как отек и бледная с цианотичным оттенком слизистая носа, ринорея различной степени интенсивности, снижение обоняния. Однако, осматривая заднюю стенку глотки, специалисты отмечают гиперплазию слизистой оболочки и стекание слизистого секрета из носоглотки [22, 23]. Патогенез ПНЗ при АР, по-видимому, тесно связан непосредственно с патогенезом самого АР, в основе которого лежит гиперчувствительность I-го типа (по Coombs, Gell). Она характеризуется тем, что у лиц с атопической предрасположенностью первичный контакт с

причинно-значимым аллергеном сопровождается активацией Т-хелперов 2-го типа и продукцией интерлейкинов-4 (ИЛ-4), -10 (ИЛ-10), -13 (ИЛ-13). В результате этого происходит переключение вектора иммунных реакций в сторону преобладания гуморального ответа с продукцией В-лимфоцитами аллерген-специфических IgE. При условии предшествующей сенсibilизации причинно-значимый аллерген сразу связывается с аллерген-специфическими IgE, фиксированными на тучных клетках. В результате этого взаимодействия происходит дегрануляция тучных клеток с выделением гистамина, протеаз, тромбоспандина, лейкотриенов (ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4), простагландина D2, а также других провоспалительных цитокинов. Воздействие этих биологически активных веществ на ткани, в которых развивается аллергическая реакция, сопровождается типичными признаками воспаления – вазодилатацией, гиперемией, повышением проницаемости сосудов, отеком и клеточной инфильтрацией [24]. В ходе описанных процессов повышается проницаемость сосудов и стимулируется выработка бокаловидными клетками густого вязкого секрета [25], этот назальный секрет стекает по задней стенке глотки в гортаноглотку, попадает в вестибулярный отдел гортани, где происходит механическая стимуляция афферентной части дуги кашлевого рефлекса, что и вызывает появление кашля.

Примечательно, что стекание секрета происходит днем и ночью, а вот кашель возникает преимущественно ночью, так как во время ночного сна (в горизонтальном положении тела) назальный секрет стекает в гортаноглотку, раздражает рефлексогенные зоны и вызывает кашель. Днем в вертикальном положении тела назальный секрет также стекает в гортаноглотку, но он проглатывается рефлексивно, почти не попадая на надгортанник и голосовые складки, и не вызывает кашель [18]. Стоит отметить, что, несмотря на, казалось бы, такую простую проблему, ПНЗ при АР может вызывать весьма серьезные осложнения в виде развития гиперреактивности нижних дыхательных путей, что было доказано в 1992 г. В ходе исследования было продемонстрировано, что назальный секрет, содержащий медиаторы воспаления, хемотаксические факторы, при ПНЗ, вызывая воспаление слизистой оболочки задней стенки глотки и гортани, изменяет гиперреактивность нижних дыхательных путей, что еще больше усиливает чувствительность рецепторов слизистой к раздражителям [26]. Однако не всегда кашель при АР вызван исключительно ПНЗ. Опубликован ряд работ, в которых продемонстрировано, что чувствительность к кашлю значительно повышается у пациентов, страдающих сезонным АР (САР) как в сезон пыления причинно-значимого растения, так и вне сезона палинации. Этот феномен был описан в 2005 г., когда в ходе исследова-

ния был продемонстрирован нейрогенный механизм развития кашля при САР. Испытуемым последовательно наносили на слизистую носа физиологический раствор и раствор гистамина, после чего проводили дыхательный тест с капсаицином и фиксировали число кашлевых толчков. В результате выполненного эксперимента было установлено, что число кашлевых толчков (кашля) после ингаляции капсаицина было достоверно выше после нанесения на слизистую раствора гистамина. Причем интенсивность кашля прямо пропорционально зависела от интенсивности назальных симптомов. То есть чем больше была выраженность назальной обструкции, тем сильнее и интенсивнее был кашель. Также 50% испытуемых сообщили о чувстве стекания («что-то капает в глотку»), что сопровождалось желанием прочистить горло (откашляться или проглотить, сглотнуть). Таким образом, продемонстрировано, что в условиях клинического течения заболевания медиаторы воспаления, выделяющиеся из тучных клеток при контакте с причинно-значимым аллергеном, способны стимулировать афферентные окончания нервных волокон на слизистой носа, что в свою очередь может привести к нейрогенному усилению кашля у пациентов с АР. Хотя это и не входило в задачи исследования, результаты эксперимента продемонстрировали также и развитие ПНЗ с высокой частотой встречаемости при АР, что соответствует данным официальной статистики [27]. Еще один механизм развития кашля при АР описан в 2004 г., когда было доказано, что заложенность носа, отек слизистой оболочки, гиперпродукция слизи бокаловидными клетками увеличивает сопротивление носовых дыхательных путей. В этих условиях, чтобы совершить вдох носом, человеку требуется более сильное инспираторное усилие. За счет характерных изменений на слизистой носа в результате осуществления дыхательного маневра с приложением определенного усилия образуется полидисперсный аэрозоль, частицы которого вдыхаются в гортань и затем в периферические отделы дыхательных путей, что влияет на чувствительность нервных окончаний, опосредствующих кашель [28].

Таким образом, кашель при АР вызывается и поддерживается тремя факторами: ПНЗ, рефлексивным раздражением медиаторами воспаления и обструкцией носовых путей.

При проведении дифференциальной диагностики различных причин длительного кашля у детей следует учитывать в первую очередь те состояния, которые могут привести к возникновению ПНЗ и рефлексивного раздражения рецепторов глотки. В связи с этим помимо АР в числе прочих состояний, способных вызвать кашель, следует обратить внимание на отдельные патологические состояния, которые в педиатрической практике обращают на себя особое внимание.

Наиболее частая причина ПНЗ у детей — это **гипертрофия глоточных миндалин** (аденоидов) и возникающий при их воспалении аденоидит.

При верификации диагноза основными жалобами, которые предъявляют пациенты, являются затруднение носового дыхания, отделяемое из носа, длительный продуктивный кашель ночного характера и утром после пробуждения, сопение и храп во время сна, гнусавость голоса, иногда запах изо рта [29]. Часто эти симптомы возникают в 2-летнем возрасте и прогрессируют до 4–5 лет. Особое анатомическое расположение в месте наиболее интенсивного антигенного воздействия способствует повышенной антигенной стимуляции как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Отдельно стоит упомянуть, что гипертрофия аденоидов довольно часто развивается на фоне респираторной аллергии [30, 31], и зачастую клинические различия между инфекционной и аллергической формой гипертрофии аденоидов могут стираться [32, 33].

«Золотым стандартом» диагностики является эндоскопическое исследование, при котором можно увидеть гипертрофированные аденоидные вегетации и стекание густого вязкого секрета [34].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) крайне часто описывается у детей [35]. Накоплены убедительные данные, показывающие сравнительно высокую частоту рефлюкса у детей с заболеваниями различных отделов респираторного тракта [36]. Однако причинно-следственная связь гастроэзофагеального рефлюкса с болезнями органов дыхания до сих пор не доказана. Так, известно, что рефлюкс может быть диагностирован у детей с обструктивными заболеваниями дыхательных путей [37, 38]. Однако при исследовании причин хронического кашля у детей лишь приблизительно в 3% случаев ГЭРБ был признан этиологическим фактором [39]. Немного позднее было продемонстрировано отсутствие хронологической связи между кашлевыми толчками и эпизодами рефлюкса у пациентов детского возраста [40]. Таким образом, на сегодняшний день не существует объективных доказательств того, что ГЭРБ является важной причиной хронического кашля у детей.

По данным исследований, среди пациентов с хроническим кашлем в среднем 25% составляют больные **кашлевым вариантом БА** [6]. Основным симптомом данного фенотипа БА является приступообразный кашель, который особенно часто беспокоит больного в вечернее и ночное время. Диагноз кашлевого варианта БА у детей существенно затруднен в связи с тем, что оценка функции внешнего дыхания, проведение пробы с бронхолитиками, а также тестов с метахолином и гистамином у детей, особенно в раннем возрасте, невозможны. К тому же существуют данные об отсутствии связи между положительными провокационными тестами

и наличием хронического кашля у детей, что еще больше затрудняет постановку данного диагноза у педиатрических пациентов [41]. Поэтому одним из основных диагностических критериев кашлевого варианта БА у детей является положительный ответ на противоастматическую терапию, основу которой составляют ингаляционные ГКС и антилейкотриеновые препараты [42]. Однако эксперты также утверждают, что такой подход возможен только при доказанной атопии у ребенка [43, 44].

Одной из причин развития классических клинических проявлений ПНЗ, сопровождающегося в том числе кашлевым рефлексом, может быть особое образование носоглотки, известное как **сумка Торнвальдта** (глоточная сумка / сумка Люшки / киста Торнвальдта), которая при инфицировании может обусловить развитие ряда тяжелых симптомов. Сумка Торнвальдта — это кистоподобное образование носоглотки, располагающееся по средней линии вблизи глоточной миндалины, связанное с отшнуровыванием в эмбриональном периоде части энтодермы в области спинной хорды. Распространенность сумки Торнвальдта в популяции достигает 1,9–3%. Это образование впервые описано в 1842 г. как полость по средней линии носоглотки между перегородкой носа и вентральным бугорком атланта. Учитывая эмбриональное происхождение, данную патологию можно рассматривать как аномалию развития. Образование изнутри и снаружи выстлано слизистой оболочкой, такой как и в глотке. Оно может продолжаться в затылочную кость в виде эпителиальной расщелины, окруженной соединительной тканью. Клиническая симптоматика при наличии сумки Торнвальдта развивается лишь в 8,7% случаев, чему способствует любое механическое воздействие (инфицирование, тампонада носа, аденотомия, травма). Синдром Торнвальдта представляет собой совокупность симптомов стекания слизи по задней стенке глотки (то есть ПНЗ), болей в затылочной области, напряжения задних шейных мышц, дурного запаха изо рта, а иногда и заложенности ушей [45].

Тем не менее одной из наиболее распространенных причин ПНЗ остается АР, и терапия этого симптома при АР представляет собой определенную проблему в аллергологической и педиатрической практике.

Лечение ПНЗ и связанного с ним синдрома кашля должно быть направлено в первую очередь на устранение первопричины заболевания. И в случае, когда первопричиной является АР, в терапии используются стандартные методы лечения этого заболевания, которые включают в себя предотвращение или сокращение контакта с аллергенами, триггерами и применение фармакотерапии.

В 2003 г. проведено двойное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в результате которого было доказано, что уменьшение

симптомов кашля при АР, вызванного ПНЗ, происходит параллельно с лечением носовых симптомов и адекватная терапия АР способствует уменьшению кашля вплоть до его полного исчезновения [46]. Данный обзор еще раз подчеркивает тот факт, что кашель при АР вызван теми же воспалительными механизмами, которые лежат в основе носовых симптомов.

Классический принцип лечения АР подразумевает ступенчатый подход, где для достижения контроля над симптомами предлагается терапия, состоящая из четырех ступеней. Каждая из них включает различные варианты фармакологической помощи в зависимости от выраженности симптомов АР [47]. Начиная с первой ступени терапии препаратами выбора являются блокаторы H_1 -рецепторов неседативного действия (2-го поколения), которые используются в терапии АР при всех степенях тяжести. Согласно исследованиям, монотерапия блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов должна назначаться при первых признаках АР [48].

Использование интраназальных антигистаминных (АГ) препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с топическими глюкокортикостероидами (ГКС) также возможно начиная уже с первой ступени лечения [49].

В 2016 г. в пересмотре ARIA особое место было отведено сравнению целесообразности назначения интраназальных и системных антигистаминных препаратов при АР: согласно рекомендациям, их эффективность сравнима и зависит от предпочтения пациентов и доступности на рынке [50]. В этой работе нам важно было рассмотреть один из назальных антигистаминных препаратов, применяемых в отечественной практике, с точки зрения способности данных препаратов воздействовать на основные симптомы АР.

Наиболее изученной молекулой данной группы фармакологических средств является азеластина гидрохлорид (Аллергодил®), который является мощным избирательным блокатором H_1 -рецепторов, оказывает и антигистаминное, и противовоспалительное, и мембраностабилизирующее действие [51]. В ряде исследований интраназальный азеластина гидрохлорид продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с цетиризинином и лоратадином. В случае отсутствия противопоказаний (детский возраст до 6 лет) предпочтение может отдаваться интраназальной форме препарата, который создает достаточно высокие локальные концентрации действующей субстанции при довольно низкой дозе благодаря действию непосредственно в месте воздействия аллергена на орган-мишень, что гарантирует быстрое начало терапевтического эффекта (через 15 мин после применения). Для сравнения следует напомнить, что клинический эффект от приема перорального

H_1 -блокатора в среднем наступает через 1 ч после использования [51, 52].

С точки зрения лечения ПНЗ азеластина гидрохлорид обладает сильным противовоспалительным действием. Он ингибирует фактор некроза опухоли- α , гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор и уменьшает количество воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 ρ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8, подавляет молекулуклеточной адгезии (CD54) [53], ингибирует кинины (например, брадикинин и субстанцию Р), фактор активации тромбоцитов и выработку лейкотриенов *in vitro* и *in vivo* [54, 55]. Вышеописанные противовоспалительные возможности данного препарата способствуют не только купированию классических симптомов АР, но и предотвращают развитие условий для возникновения ПНЗ и связанных с ним возможных осложнений [56]. Безусловно, топические ГКС являются эффективным методом терапии ПНЗ [46]. Однако в лечении ПНЗ у детей старше 6 лет, не пытаясь сначала применять такой препарат, как азеластина гидрохлорид, специалисты спешат применить ГКС, что часто неоправданно, так как на первой стадии терапии по возможности всегда надо пытаться избежать применения ГКС.

В 2008 г. проведено исследование эффективности флутиказона пропионата при аллергическом и вазомоторном рините, протекающих с ПНЗ. Исследование проводилось с обязательным эндоскопическим обследованием полости носа и носоглотки жестким эндоскопом. В ходе обследования оценивали наличие и интенсивность ПНЗ на фоне терапии.

По результатам проведенного исследования доказано, что интраназальный флутиказона пропионат является эффективным средством лечения ПНЗ в большей степени у пациентов с САР, однако его эффект обычно бывает нестойким и нивелируется вскоре после отмены препарата [18].

Результаты другого многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования показали, что интраназальный азеластина гидрохлорид и интраназальный флутиказона пропионат показывают сравнимую эффективность при лечении АР от умеренной до тяжелой степени [57]. Поскольку патогенез ПНЗ при АР тесным образом связан непосредственно с патогенезом АР, а кашель при АР вызван теми же воспалительными механизмами, которые лежат в основе носовых симптомов, интраназальный азеластина гидрохлорид, показывая сопоставимую эффективность с интраназальными ГКС, но при этом не вызывает развития тахифилаксии, может выступать в качестве лекарственного средства выбора при лечении АР легкой и средне-тяжелой степени, протекающего с ПНЗ.

Несмотря на наличие рекомендательных документов, в педиатрической практике мы достаточно часто сталкиваемся с проблемой недостаточной

эффективности терапии АР. Это связано не только с поздней диагностикой заболевания, но и с сопутствующими предрассудками в отношении топических ГКС. Среди родителей по-прежнему распространена стероидофобия, которая мешает адекватной терапии АР [58]. Поэтому для педиатров особенно важно повысить приверженность к назначенному лечению. Имея в арсенале молекулу, которая патогенетически воздействует на основные механизмы развития АР с ПНЗ, эффективность которой выше оральных антигистаминных препаратов и сопоставима с интраназальными ГКС, но превосходит их по безопасности и скорости наступления терапевтического эффекта, позволяет нам использовать один препарат, который будет оказывать плеiotропное действие на несколько звеньев патогенеза. В свою очередь это позволит укрепить индекс доверия и сохранить комплаенс между родителем и лечащим врачом, а также избежать проблем, связанных с полипрагмазией в педиатрической практике.

Рассматривая ПНЗ как одну из самых вероятных причин развития кашля при АР, мы можем более осознанно подходить к постановке диагноза, дифференциальной диагностике и терапии АР у детей, который чаще развивается в раннем школьном и подростковом возрасте, и, выстраивая терапевтический алгоритм, понимать обоснованность и последовательность применения как назальных антигистаминных препаратов, так и назальных ГКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин БИ, Терлецкая РН. Аллергическая заболеваемость детей и подростков в современных экологических условиях. Педиатр. 2014;5(2):40-46 [Balabolkin BI, Terletskaya RN. Allergic incidence of children and adolescents in modern environmental conditions. *Pediatrician*. 2014;5(2):40-46 (In Russ.)].
2. Баранов АА, Альбицкий ВЮ, Модестов АА, Косова СА, Бондарь ВИ, Волков ИМ. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования). Здоровоохранение Российской Федерации. 2012;(5):21-26 [Baranov AA., Albitsky VU, Modestov AA, Kosova SA, Cooper VI, Volkov IM. The incidence of the child population of Russia (the results of a comprehensive medical and statistical study). *Health care of the Russian Federation*. 2012; (5):21-26 (In Russ.)].
3. Higuchi O, Adachi Y, Itazawa T et al. Relationship between rhinitis and nocturnal cough in school children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(6):562-566. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01309.x.
4. Morice AH. Post-nasal drip syndrome – a symptom to be sniffed at? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;17(6):343-345. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.09.005.
5. Петрова СИ, Паниютина ЯВ. Кашель у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006;1(1):94-98 [Petrova SI, Panyutina YV. Cough in children. *Questions of practical Pediatrics*. 2006;1(1):94-98 (In Russ.)].
6. Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013;58(3):54-61 [Kazachkov M. Etiology and differential diagnosis of chronic cough in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013; 58 (3):54-61 (In Russ.)].
7. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *European Respiratory Journal*. 2005;25(2):235-243. DOI: 10.1183/09031936.05.00140803.
8. Grabczak EM, Dabrowska M, Krenke R et al. Does the established cause of chronic cough depend on diagnostic approach? *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:285-296.
9. Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E et al. A Pathogenic Triad in Chronic Cough: Asthma, Postnasal Drip Syndrome, and Gastroesophageal Reflux Disease. *CHEST*. 1999;116(2):279-284. DOI: 10.1378/chest.116.2.279.
10. Lai K, Chen R, Liu C et al. Etiology and a diagnostic protocol for patients with chronic cough. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2006;29(2):96-99.
11. Wei W, Yu L, Lü H et al. Comparison of Cause Distribution between Elderly and Non-Elderly Patients with Chronic Cough. *RES*. 2009;77(3):259-264. DOI: 10.1159/000142942.
12. Dobell H. On winter cough, catarrh, bronchitis. Appendix Post Nasal Catarrh) 1st ed. London. 1866:172-174.
13. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Рябинин ВА. Кашлевой синдром как следствие патологии верхних дыхательных путей. Астма и аллергия. 2018;(3):3-5 [Ovchinnikov AU, Miroshnichenko NA, Ryabinin VA. Cough syndrome as a consequence of pathology of the upper respiratory tract. *Asthma and allergies*. 2018;(3):3-5 (In Russ.)].
14. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(5 Pt 2): 478-518. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)63155-9.
15. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al. Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom: A Consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. *CHEST*. 1998;114(2):133S-181S. DOI: 10.1378/chest.114.2_Supplement.133S.
16. Pratter MR. Chronic Upper Airway Cough Syndrome Secondary to Rhinosinus Diseases (Previously Referred to as Postnasal Drip Syndrome): ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2006;129(1):63S-71S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.63S.
17. O'Hara J, Jones NS. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology*. 2006;44(4):270-273.
18. Авербух ВМ, Лопатин АС. Постназальный синдром (postnasal drip). *Consilium Medicum*. 2008;10(10):101-106 [Averbukh VM, Lopatin AS. Postnasal syndrome (postnasal drip). *Consilium Medicum*. 2008;10(10):101-106 (In Russ.)].
19. Шиленкова ВВ. Кашель с позиции оториноларинголога. Медицинский совет. 2015;(15):84-88 [Shilenkova V.V. Cough from the position of an otorhinolaryngologist. *Medical advice*. 2015;(15):84-88 (In Russ.)].
20. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2003;90(4):416-421. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61826-1.
21. Yu L, Xu X, Wang L, Yang Z, Lü H, Qiu Z. Capsaicin-sensitive cough receptors in lower airway are responsible for cough hypersensitivity in patients with upper airway cough syndrome. *Med Sci Monit*. 2013;19:1095-1101. DOI: 10.12659/MSM.889118.
22. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Рябинин ВА. Кашлевой синдром как следствие патологии верхних дыхательных путей. Астма и аллергия. 2018;(3):3-5

- [Ovchinnikov AU, Miroshnichenko NA, Ryabinin VA. Cough syndrome as a consequence of pathology of the upper respiratory tract. *Asthma and allergies*. 2018;(3):3-5 (In Russ.)].
23. Шиленкова ВВ. Кашель с позиции оториноларинголога. Медицинский совет. 2015;(15):84-88 [Shilenkova VV. Cough from the position of an otorhinolaryngologist. *Medical advice*. 2015;(15):84-88 (In Russ.)].
 24. Заплатников АЛ. Аллергический ринит в практике врача-педиатра. РМЖ. 2009;17(15):946-951 [Zaplatnikov AL. Allergic rhinitis in the practice of a pediatrician. *RMZh*. 2009;17(15):946-951 (In Russ.)].
 25. Andersson M, Svensson C, Andersson P, Pipkorn U. Objective Monitoring of the Allergic Inflammatory Response of the Nasal Mucosa in Patients with Hay Fever during Natural Allergen Exposure. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(4):911-914. DOI: 10.1164/ajrccm/139.4.911.
 26. Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D. Different Effects of Nasal and Bronchial Glucocorticosteroid Administration on Bronchial Hyperresponsiveness in Patients with Allergic Rhinitis. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):122-126. DOI: 10.1164/ajrccm/146.1.122.
 27. Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Tatar M. Effects of intranasal histamine on the cough reflex in subjects with allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56 Suppl 4:185-195.
 28. Plevková J, Brozmannová M, Tatár M. The effect of intensified nasal breathing on the cough reflex intensity in guinea pigs with ovalbumin induced rhinitis. *Acta Med Mart*. 2004;4(2):3-11.
 29. Терскова НВ. Хронический аденоидит. Сибирское медицинское обозрение. 2015;4(94):85-92 [Terskova NV. Chronic adenoiditis. *Siberian Medical Review*. 2015;4(94):85-92 (In Russ.)].
 30. Круговская НЛ. Аллергические аденоидиты у детей: Дис. канд. мед. наук. М., 2008 [Krugovskaya NL. Allergic adenoiditis in children. [dissertation] M., 2008 (In Russ.)].
 31. Круговская НЛ. Аллергические аденоидиты у детей. Вестник оториноларингологии. 2007;(5):212 [Krugovskaya NL. Allergic adenoiditis in children. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2007;(5):212. (In Russ.)].
 32. Круговская НЛ, Богомильский МР. Элиминационная терапия при аллергических аденоидитах у детей. Вестник оториноларингологии. 2008;(3):33-36 [Krugovskaya NL, Bogomilsky MR. Elimination therapy for allergic adenoiditis in children. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2008;(3):33-36 (In Russ.)].
 33. Богомильский МР, Круговская НЛ. Особенности хронических аденоидитов у детей с atopией. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009;(1):44-46 [Bogomilsky MR, Krugovskaya NL. Features of chronic adenoiditis in children with atopy. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2009;(1):44-46 (In Russ.)].
 34. Карпова ЕП, Тулупов ДА. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей. М.: РМАПО. 2009:53 [Karpova EP, Tulupov YES. Chronic adenoiditis in children. A manual for doctors. M.: RMAPO. 2009:53 (In Russ.)].
 35. Sontag SJ. The Spectrum of Pulmonary Symptoms Due to Gastroesophageal Reflux. *Thoracic Surgery Clinics*. 2005;15(3):353-368. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2005.04.002.
 36. Yellon RF, Goldberg H. Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders. *The American Journal of Medicine*. 2001;111(8):78-84. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00861-0.
 37. Matthews BL, Little JP, McGuirt WF, Koufman JA. Reflux in Infants with Laryngomalacia: Results of 24-Hour Double-Probe pH Monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(6):860-864. DOI: 10.1016/S0194-5998(99)70327-X.
 38. Bibi H, Khvolis E, Shoseyov D et al. The Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Children with Tracheomalacia and Laryngomalacia. *CHEST*. 2001;119(2):409-413. DOI: 10.1378/chest.119.2.409.
 39. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ*. 2006;332(7532):11-17. DOI: 10.1136/bmj.38677.559005.55.
 40. Blondeau K, Mertens V, Dupont L et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46(3):286-294. DOI: 10.1002/ppul.21365.
 41. Galvez RA, McLaughlin FJ, Levison H. The role of the methacholine challenge in children with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79(2):331-335. DOI: 10.1016/0091-6749(87)90150-3.
 42. Купаев ВИ. Кашлевой вариант бронхиальной астмы. Астма и аллергия. 2018;(3):13-15 [Kupaev VI. Cough variant of bronchial asthma. *Asthma and allergies*. 2018;(3):13-15 (In Russ.)].
 43. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl 3):iii1-iii15. DOI: 10.1136/thx.2007.077370.
 44. Zgherea D, Shelov S, Mendiratta M, Marcus M, Kazachkov M. Incidence of bacterial bronchitis in children with chronic wet cough: the analysis of 203 bronchoscopies. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010; Supplement 1(11):S17. DOI: 10.1016/S1526-0542(10)70018-X.
 45. Biurrun O, Olmo A, Barceló X, Morelló A, Condom E, Traserria J. [Thornwaldt's cyst. The experience of a decade]. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 1992;19(2):179-189.
 46. Gawchik S et al. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2003;90(4):416-421.
 47. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474-494. DOI: 10.1111/all.12573.
 48. Wise SK, Lin SY, Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – executive summary. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018;8(2):85-107. DOI: 10.1002/alr.22070.
 49. Терехова ЕП. Современные методы лечения сезонной аллергии: роль антигистаминных препаратов. Эффективная фармакотерапия. 2017;(7):14–25 [Terekhova EP. Modern treatments for seasonal allergies: the role of antihistamines. *Effective pharmacotherapy*. 2017;(7):14-25 (In Russ.)].
 50. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
 51. Инструкция по медицинскому применению ЛП Аллергодил® назальный спрей от 17.03.2016. Доступно по ссылке: <https://www.allergodil.ru/>. Ссылка активна на 10.12.2019 г. [Instructions for medical use of the drug Allergodil® nasal spray dated 03/17/2016. Available at: <https://www.allergodil.ru/>. The link is active on 10.12.2019 (In Russ.)].
 52. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004;93(2):154-159. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61468-8.
 53. Bernstein JA. Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(10):2441-2452. DOI: 10.1185/030079907X226302.

54. Horak F, Zieglmayer UP. Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis. Expert Review of Clinical Immunology. 2009;5(6):659-669. DOI: 10.1586/eci.09.38.
55. Hamaishi Y, Shafiqeh M, Yamamoto S et al. Inhibition of Leukotriene Synthesis by Azelastine. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 1996;76(5):469-475. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63465-5.
56. Свистушкин ВМ, Шевчик ЕА, Федоскова ТГ. Аллергический и вазомоторный ринит: универсальное решение. РМЖ. 2016;24(4):257-261 [Svistushkin VM, Shevchik EA, Fedoskova TG. Allergic and vasomotor rhinitis: a universal solution. RMZh. 2016;24 (4):257-261 (In Russ.)].
57. Meltzer Eli et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. International archives of allergy and immunology. 2013;161(4):369-377. DOI: 10.1159/000351404.
58. Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. Allergy. 2007;62(9):1057-1063. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01367.x.

Информация об авторах

Максимова Анна Владимировна, аллерголог-иммунолог, педиатр, кандидат медицинских наук, ведущий специалист «ООО Научно-клинического центра Аллергологии и Иммунологии», г. Москва.

Смолкин Юрий Соломонович, аллерголог-иммунолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Главный врач «ООО Научно-клинического центра Аллергологии и Иммунологии», г. Москва.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – А.В. Максимова.
- Сбор и обработка материала – А.В. Максимова.
- Написание текста – А.В. Максимова, Ю.С. Смолкин.
- Редактирование – Ю.С. Смолкин.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Информация об источниках финансирования

Работа выполнена при поддержке компании ООО «Майлан Фарма».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аллергодил®

Азеластин

Скажи аллергии «Мяу!»



Антигистаминный препарат местного действия^{1,2}



Спрей для носа помогает снять симптомы аллергического и вазомоторного ринита через 15 мин у детей с 6 лет¹



Капли для глаз помогают снять симптомы аллергического конъюнктивита через 3 мин у детей с 4-х лет²



1. Инструкция по медицинскому применению ЛП Аллергодил® назальный спрей от 08.07.2015

2. Инструкция по медицинскому применению ЛП Аллергодил® глазные капли от 08.07.2015

3. Vliet Lieberman et al. Open-label evaluation ofazelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis and nonallergic vasomotor rhinitis LIBRAPHARM LTD – Curr Med Res Opin 2005; 21(4)

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АЛЛЕРГОДИЛ® спрей назальный.

Регистрационный номер: П N012735/02 **Торговое название:** АЛЛЕРГОДИЛ® **Международное непатентованное название:** азеластин. **Лекарственная форма:** спрей назальный дозированный. **Состав:** азеластина гидрохлорид 0,140 мг в одной дозе. **Фармакотерапевтическая группа*:** противоаллергическое средство – H1 гистаминовых рецепторов блокатор. **Фармакологическое действие*:** Азеластин является ротивоаллергическим средством длительного действия; оказывает антигистаминное, противоаллергическое и мембраностабилизирующее действие. При местном применении системное действие незначительное. При интраназальном введении уменьшает зуд и заложенность носа, чихание и ринорею. Ослабление симптомов аллергического ринита отмечается начиная с 15 мин после применения и продолжается до 12 часов и более. Клинически значимое воздействие на QT (QTc) интервал отсутствует. **Фармакокинетика*:** биодоступность после интраназального применения около 40 %. Максимальная концентрация (С_{max}) в крови достигается через 2-3 часа. Период полувыведения (T_{1/2}) азеластина – около 20 ч, его активного метаболита дезметилазеластина – около 45 ч. **Показания к применению:** лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита (в т.ч. сенная лихорадка) и риноконъюнктивита. Лечение симптомов вазомоторного (круглогодичного неаллергического) ринита, таких как заложенность носа, ринорея, чихание, постназальный синдром. **Противопоказания:** гиперчувствительность к азеластину и/или другим компонентам препарата; при аллергическом рините и риноконъюнктивите – детский возраст до 6 лет; при вазомоторном рините – детский возраст до 12 лет. Применение в период беременности и лактации: на животных не получено какого-либо свидетельства о тератогенном действии, но поскольку не имеется опыта применения азеластина у беременных и кормящих, использование не рекомендуется. **Способ применения и дозы*:** интраназально аллергический ринит и риноконъюнктивит взрослым и детям 6 лет и старше – по одной дозе в каждый носовой ход два раза в день утром и вечером; при необходимости взрослым и детям старше 12 лет – по две дозы в каждый носовой ход два раза в день утром и вечером; до прекращения симптомов не более 6 месяцев непрерывного лечения. Вазомоторный ринит: взрослым и детям старше 12 лет – по две дозы в каждый носовой ход два раза в день утром и вечером до прекращения симптомов не более 8 недель непрерывного лечения. **Побочное действие*:** часто – в результате неправильного способа введения, когда голова запрокинута назад, возможно появление горького вкуса во рту, что в редких случаях может вызывать тошноту. **Передозировка:** на настоящий момент неизвестно. Взаимодействие с другими лекарственными средствами не выявлено. **Форма выпуска*:** спрей назальный дозированный 140 мкг/доза. **Условия хранения*:** при температуре 8-25 °С в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. Вскрытые флаконы – 6 месяцев. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. Производитель МЕДА Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АЛЛЕРГОДИЛ® капли глазные.

Регистрационный номер: П N012735/01 **Торговое название:** АЛЛЕРГОДИЛ® **Международное непатентованное название:** Азеластин. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав:** Азеластин гидрохлорид. **Фармакотерапевтическая группа*:** противоаллергическое средство – H1 гистаминовых рецепторов блокатор. **Фармакологические свойства*:** Азеластин является сильным противоаллергическим средством длительного действия. При нанесении на слизистую глаза проявляются дополнительные противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффекты. Клинически значимого воздействия на QT (QTc) интервал не выявлено. **Фармакокинетика*:** максимальные концентрации азеластина в плазме крови очень низкие и выявляются на пределе или ниже предела измерений. **Показания к применению:** профилактика и лечение сезонного аллергического конъюнктивита; лечение несезонного (круглогодичного) аллергического конъюнктивита. **Противопоказания:** Гиперчувствительность в отношении активного вещества или других компонентов препарата; возраст до 4 лет; I триместр беременности. **Применение при беременности и лактации*:** применение в I триместре беременности не рекомендуется, а во II и III триместрах и при лактации возможно, если возможная польза для матери превышает риск для плода/ребенка. **Способ применения и дозы*:** сезонный аллергический конъюнктивит: взрослым и детям от 4-х лет 2 раза в день по 1 капле в каждый глаз. При необходимости до 4-х раз в день по одной капле в каждый глаз. Препарат применяют до исчезновения симптомов, но не более 6 недель. Несезонный (круглогодичный) аллергический конъюнктивит: взрослым и детям от 4-х лет закапывать 2 раза в день по 1 капле в каждый глаз. При необходимости до 4-х раз в день по одной капле в каждый глаз. Длительность применения – не более 6 недель. **Побочные эффекты*:** часто – преходящее затуманивание зрения, конъюнктивит. **Передозировка:** данные отсутствуют. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: не выявлено. Особые указания: при применении не рекомендуется носить контактные линзы. **Форма выпуска*:** капли глазные 0,05 %. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. После вскрытия в течение 4-х недель. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. Производитель МЕДА Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия.

*Подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата ООО «Майлан Фарма», 109028, г. Москва, Серебрянская наб., 29, БЦ Серебряный город, 9 этаж. Тел. (495) 660-53-03. ФС-99-02-003291 от 05.09.13. www.mylanpharma.ru

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Mylan
Seeing is believing

Март 2018 RU.ALL.18.03.10