

# Оценка эффективности и безопасности применения препарата Аква Марис Эктоин (ANS01) назальный спрей в терапии аллергического ринита у беременных женщин

Д.м.н., проф. М.А. Рябова<sup>1</sup>, Л.В. Георгиева<sup>1,2</sup>.

Кафедра оториноларингологии с клиникой<sup>1</sup> (зав. кафедрой проф. С.А. Карпищенко), отделение ранней диагностики аллергических заболеваний женщин детородного возраста Поликлиники с КДЦ Клиники научно-клинического исследовательского центра<sup>2</sup>, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – это заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит IgE-опосредованное воспаление, вызванное воздействием причинно-значимого аллергена, клинически проявляющееся чиханьем, ринореей, заложенностью и зудом в полости носа. Распространенность аллергических заболеваний неуклонно растет: согласно последним данным, до 20 % населения планеты страдает аллергическим ринитом различной степени тяжести. Распространенность АР в России в зависимости от региона составляет от 10 до 24% [1]. При этом около 30% женщин репродуктивного возраста страдают аллергическим ринитом, и в трети случаев отмечается нарастание симптомов аллергического ринита во время беременности [2,3]. Хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа при аллергическом рините нередко ведет к формированию различной патологии лор-органов в виде рецидивирующего среднего отита, синусита, способствует развитию полипоза носа и предшествует развитию бронхиальной астмы [4]. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами бронхиальной астмы [5]. По результатам нашего предыдущего исследования около половины пациенток в группе персистирующего аллергического ринита (46,1%) имели сопутствующую бронхиальную астму, при этом ухудшение или дебют бронхиальной астмы у

беременных с неконтролируемым аллергическим ринитом наблюдался в 17,9% и в половине случаев дебюту бронхиальной астмы предшествовало нарастание симптомов аллергического ринита [2]. Кроме того, при аллергическом рините наблюдается изменение реактивности слизистых оболочек дыхательных путей, что способствует более частому развитию острой респираторной инфекции и присоединению вторичной бактериальной инфекции [6].

Для аллергического воспаления фактором начала обострения является контакт организма с причинным аллергеном, при этом элиминация причинно-значимых аллергенов возможна далеко не всегда. Возможность создания защитного барьера, препятствующего адгезии аллергенов на поверхности слизистой оболочки носа, снижает проникновение аллергенов и способствует более полному контролю аллергического ринита.

Применение препарата Аква Марис Эктоин (ANS01), созданного на основе природного вещества эктоин, вырабатываемого галофильными бактериями - «экстремофилами», позволяет уменьшить выраженность ежедневных симптомов аллергического ринита и улучшить самочувствие и качество жизни пациентов.

Назальный спрей Аква Марис Эктоин относится к средствам так называемого «барьерного» действия при аллергическом рините,

разрешен к применению у детей с 2-х лет, беременных и кормящих женщин. Аква Марис® Эктоин содержит комбинацию эктоина (действующее вещество) и изотонического раствора морской соли. Благодаря высокой гидрофильности (средство к молекулам воды) эктоин образует с ними прочные кластеры, формируя защитный «эктоин гидрокомплекс» на поверхности слизистой оболочки носа. Данный комплекс препятствует контакту аллергенов с клетками слизистой оболочки, защищая от возникновения аллергической реакции и снижая выраженность проявлений аллергического ринита. При этом аллергены фиксируются на поверхности гидрокомплекса и могут быть эффективно удалены из полости носа при промывании или сморкании.

Раствор натуральной морской соли (вспомогательный компонент) способствует механическому удалению аллергенов с поверхности слизистой оболочки носа и ее очищению от осевшей уличной и домашней пыли. Микроэлементы и минералы морской соли улучшают функцию мерцательного эпителия, оказывают противовоспалительное и восстановительное действие на слизистую оболочку полости носа.

Медико-социальное значение аллергического ринита обусловлено его широкой распространенностью и существенным негативным влиянием на качество жизни, которое приобретает особенное значение при беременности.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности применения Аква Марис® Эктоин при лечении аллергического ринита у беременных.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить влияние применения препарата Аква Марис Эктоин (ANS01) назальный спрей на динамику клинических и лабораторных показателей при аллергическом рините легкой и средней степени тяжести у беременных женщин
2. Оценить переносимость, наличие и тяжесть нежелательных явлений, связанных с использованием препарата Аква Марис Эктоин (ANS01) назальный спрей в терапии аллергического ринита у беременных женщин
3. Оценить удовлетворенность пациентов и врачей-исследователей использованием препарата Аква Марис Эктоин (ANS01) назальный спрей в терапии аллергического ринита

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе центра ранней диагностики аллергических заболеваний у женщин детородного возраста Поликлиники с КДЦ Клиники научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с сентября по июнь 2019 года было проведено открытое несравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Аква Марис® Эктоин при лечении аллергического ринита у беременных. В исследование было включено 45 пациентов с клинически установленным диагнозом аллергического ринита [РААКИ 2018г].

### Критерии включения:

1. Установленный диагноз «аллергический ринит» на момент осмотра согласно следующим диагностическим критериям: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа, а также на основании наличия аллергических реакций в анамнезе.
2. Беременность
3. Возраст от 18 до 40 лет
4. Наличие двух и более нижеперечисленных местных признаков АР при осмотре:
  - отек носовых раковин
  - значительное количество водянистого секрета,

- ярко-красный цвет слизистой в период обострения САР, цианотичный или серый цвет слизистой при КАР, пятнистость («мраморность») слизистой (симптом Воячека)

### Критериями исключения явились:

любая другая причина для развития клинических симптомов, наличие других инфекционных заболеваний, требующих комбинированной терапии, алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе, психологические или другие эмоциональные проблемы, которые могут ограничить способность пациента следовать требованиям протокола, участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до скринингового визита, любые другие состояния, затрудняющие, по мнению исследователя, участие в исследовании

Все пациенты получали препарат Аква Марис Эктоин по 1-2 дозе 3 – 4 раза в день или перед контактом с аллергенами в течение 10 дней.

Клиническая эффективность оценивалась по времени и выраженности клинической симптоматики в динамике (по данным анкетирования), а также по данным риноскопической картины пациентов до и после лечения. Жалобы (заложенность носа, выделения из носа

(ринорея), чихание, зуд в полости носа) и риноскопическая картина оценивались в баллах следующим образом: 0 – отсутствие признака, 1 – легкая степень выраженности, 2 – средняя, 3 – тяжелая, а также на основании исследования секреторного IgE в смыве из полости носа до и после лечения. Исследуемый препарат считался эффективным, если имелась положительная динамика по двум и более вышеуказанным критериям по сравнению с началом лечения.

### Оценка переносимости препарата основывалась на следующих показателях:

- Анализ результатов лабораторного исследования (клинический анализ крови - до и после лечения)
- Частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата (по данным анкетирования)
- Оценка влияния терапии в исследуемой группе на состояние мукоцилиарного клиренса (выполнение сахаринового теста на 1-ый и 10-ый дни исследования).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции Пирсона (R).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемую группу вошли 45 беременных женщин в возрасте от 22 до 40 лет, средний возраст пациенток составил  $30,7 \pm 0,7$  лет на сроке беременности от 10 до 38 недель. Ухудшение симптомов аллергического ринита при беременности отметили 15/45 (33,3%) пациенток (у 3/15 (20%) – в I триместре, у 9/15 (60%) – во II, у 3/15 (20%) – в III триместре). Жалобы беспокоили на момент обращения к врачу на протяжении в среднем  $28,3 \pm 11,5$  месяца.

Среди пациенток с аллергическим ринитом у 33/45 (73,3%) человек (средний возраст  $30,3 \pm 0,7$  лет) определялась персистирующая форма аллергического ринита (обратились к врачу на сроке беременности от 10 до 38 недель, в среднем  $20,7 \pm 1,4$  недель), у 12/45 (26,7%) ( $32,3 \pm 1,7$  лет) – интермиттирующая форма аллергического ринита (обратились к врачу на сроке беременности от 11 до 32 недель, в среднем  $20,7 \pm 1,8$  недель). В группе персистирующего аллергического ринита преобладала 3 степень тяжести аллергического ринита (19/33, 57,6%), в группе интермиттирующего аллергического ринита – 2 степень тяжести (7/12, 58,3%). Рисунок 1

Среди больных с персистирующей формой аллергического ринита ухудшение симптомов заболевания во время беременности отмечено в 39,4% случаев (13/33). Жалобы у больных с персистирующей формой аллергического ринита появились или нарастали с 1 по 30 неделю беременности (в 72,7% случаев – в I триместре беременности, в 15,2% – во II триместре беременности, в 9,1% во III триместре беременности).

Среди больных интермиттирующей формой аллергического ринита только в 8,3% (1/12) случаев женщины отмечали уменьшение выраженности симптомов ринита на фоне беременности и в 33,3% (4/12) случаев – ухудшение. Жалобы возникали с 1 по 32 неделю бере-

менности, у 6/12 (50,0%) в I триместре, у 2/12 (16,7%) во II триместре, у 4/12 (33,3%) в III триместре). Таким образом, нарастание симптомов аллергического ринита на фоне беременности в двух группах чаще наблюдалось в I триместре.

В группе беременных с персистирующим аллергическим ринитом степень выраженности жалоб на заложенность носа, выделения из полости носа, зуд в полости носа и чихание достоверно превышали данные показатели в группе с интермиттирующим аллергическим ринитом ( $p < 0,05$ ). Таблица 1 Кроме того, выявлены достоверные различия в зависимости от формы аллергического ринита в выраженности изменений в полости носа ( $3,5 \pm 0,2$  баллов при персистирующей и  $2,7 \pm 0,4$  при интермиттирующей форме,  $p < 0,05$ )

У женщин с интермиттирующей формой аллергического ринита в 83,3% (10/12) случаев имела сопутствующая бронхиальная астма, при этом в 1 случае отмечен дебют бронхиальной астмы. Среди женщин с персистирующей формой аллергического ринита бронхиальная астма определялась в 36,4% (12/33) случаев, с нарастанием бронхообструкции – в 12,1% (4/33) случаев, дебют бронхиальной астмы во время беременности зарегистрирован в 9% (3/44) случаев. Ухудшение или дебют бронхиальной астмы у беременных с персистирующим аллергическим ринитом в среднем определялись на  $10,0 \pm 2,5$  неделе и в 5 случаях из 7 ухудшению или дебюту бронхиальной астмы предшествовало нарастание симптомов аллергического ринита. Полученные данные свидетельствуют о влиянии аллергического ринита на развитие или ухудшение бронхиальной астмы во время беременности, в связи с чем применение препаратов, уменьшающих контакт организма с причинным аллергеном и препятствующих развитию осложнений представляется крайне актуальным.

Все беременные женщины получали терапию препаратом Аква-Мария Эктоин на протяжении 10 дней. При анализе результатов применения Аква-Марис Эктоин в обеих группах наблюдалось значительное уменьшение жалоб на 10-е сутки после начала терапии (общий клинический счет составил  $4,6 \pm 0,7$  балла и  $0,7 \pm 0,4$  балла в группе персистирующего аллергического ринита;  $5,3 \pm 1,0$  балла и  $0,4 \pm 0,2$  балла в группе интермиттирующего аллергического ринита) ( $p < 0,05$ ). Рисунок 2

По данным ЛОР осмотра определялось уменьшение выраженности воспалительных явлений в полости носа ( $3,1 \pm 0,3$  балла и  $1,8 \pm 0,4$  балла в группе персистирующего аллергического ринита;  $2,7 \pm 0,4$  балла и  $1,2 \pm 0,2$  балла в группе интермиттирующего аллергического ринита,  $p < 0,05$ ). Рисунок 3

По результатам лабораторных исследований, отклонений в показателях клинического анализа крови в обеих группах выявлено не было. При этом, цитологическое исследование назального секрета в обеих группах выявило увеличение относительного количества эозинофилов ( $15,8 \pm 6,9\%$  в группе персистирующего аллергического ринита и  $14,9 \pm 5,4\%$  в группе интермиттирующего аллергического ринита) и абсолютного количества лейкоцитов ( $13,8 \pm 3,6$  в группе персистирующего аллергического ринита и  $12,7 \pm 2,5\%$  в группе интермиттирующего аллергического ринита), преимущественно за счет увеличения нейтрофилов ( $70,0 \pm 10,4\%$  в группе персистирующего аллергического ринита и  $68,7 \pm 7,4\%$  в группе интермиттирующего аллергического ринита). Таблица 3

Таким образом, аллергический ринит при беременности сопровождается реактивной эозинофильной реакцией слизистой полости носа, в ответ на воздействие аллергена, в связи с чем, возможность создания защитного барьера,

препятствующего адгезии аллергенов на поверхности слизистой оболочки носа способствует более полному контролю аллергического ринита при беременности.

При анализе времени мукоцилиарного транспорта в группе беременных с персистирующим аллергическим ринитом средний показатель был сопоставим с таковым в группе интермиттирующего аллергического ринита и значительно превышал нормативные показатели ( $31,2 \pm 4,6$  мин и  $29,5 \pm 2,4$  мин соответственно) [7]. На фоне лечения препаратом Аква Марис Эктоин определялось некоторое уменьшение времени мукоцилиарного клиренса ( $25,8 \pm 3,2$  мин в группе персистирующего АР и  $24,7 \pm 4,1$  мин в группе интермиттирующего АР), однако различия недостоверны ( $p > 0,05$ ). Рисунок 4

Исследование уровня секреторного иммуноглобулина Е (IgE), в смывах из полости носа в группах проводилось до начала лечения и после его окончания. Иммуноглобулин Е (IgE) играет центральную роль в патогенезе аллергии и астмы. Контакт с аллергеном приводит к выработке иммуноглобулина Е, который фиксируется на тучных клетках слизистой носа и придаточных пазух носа, что приводит к дегрануляции этих клеток и высвобождению медиаторов воспаления, протеаз и провоспалительных цитокинов и поздней реакции базофилов, эозинофилов и Т-лимфоцитов, активированных интерлейкином-4 и интерлейкином-5 [8].

Несколько клинических исследований показали, что рецидивирующий контакт с аллергеном увеличивает уровни аллерген-специфических IgE-антител и клиническую чувствительность к соответствующим аллергенам [9,10,11,12] и было показано, что стимуляция аллергеном, особенно через слизистую оболочку носа, сопровождается повышением аллерген-специфических уровней IgE [13,14]. При этом, доказано, что этот специфичный для аллерги-

нов местный IgE, обнаруженный в слизистой оболочке носа, синтезируется локально и не является результатом миграции из В-клеток периферической крови. Эти данные указывают на прямую корреляцию между воздействием аллергена и синтезом IgE в слизистой оболочке носа [15]. Таким образом, возможность создания защитного барьера, препятствующего адгезии аллергенов на поверхности слизистой оболочки носа, снижающего проникновение аллергенов, способствует более полному контролю аллергического ринита.

На фоне терапии Аква-Марис Эктоин отмечено достоверно значимое уменьшение количества секреторного IgE в группе персистирующего и интермиттирующего аллергического ринита ( $6,1 \pm 2,5$  кЕ/л и  $2,6 \pm 0,8$  кЕ/л в группе персистирующего аллергического ринита;  $3,1 \pm 0,8$  кЕ/л и  $1,7 \pm 0,4$  кЕ/л в группе интермиттирующего аллергического ринита  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об эффективности препарата в лечении аллергического ринита у беременных женщин. Рисунок 5

Нежелательные явления при лечении препаратом Аква-Марис Эктоин не были выявлены ни в одном случае.

При выборе патогенетической терапии аллергического ринита в первую очередь следует учитывать безопасность применения при беременности, отсутствие эмбриотоксического и тератогенного действия. Применение ряда препаратов для лечения аллергического ринита (антигистаминные средства, стабилизаторы мембран тучных клеток, деконгестанты, антихолинэргические препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов) крайне ограничено в период гестации. Однако, зачастую беременные женщины с симптомами ринита длительное время используют различные деконгестанты, что помимо формирования медикаментозного ринита, может вести к развитию осложнений со стороны плода. При этом, обо-

стрение аллергического ринита связано с воздействием раздражителя или аллергена на слизистую оболочку полости носа. Кроме того, за счет неспецифической назальной гиперреактивности при беременности симптомы аллергического ринита могут усугубляться в результате воздействия раздражителей (табачный дым, бытовая химия, пыль), инфекции, холодного воздуха, а также смех, плач, физическая нагрузка. Согласно последним исследованиям, даже при низкой концентрации аллергенов и отсутствии симптомов аллергического ринита сохраняется воспаление слизистой оболочки носа – минимальное персистирующее воспаление. При этом для аллергического ринита характерен так называемый эффект прайминга, который заключается в том, что при повторных контактах с аллергеном воспалительный процесс в слизистой носа прогрессирует и чувствительность, реактивность по отношению к нему растет. Кроме того, эффект прайминга по отношению к одному аллергену может приводить к повышению чувствительности слизистой носа к другим аллергенам [6].

В связи с чем особое внимание заслуживают препараты «барьерного» действия, препятствующего адгезии аллергенов на поверхности слизистой оболочки носа. В этом контексте препарат Аква Марис Эктоин удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к средствам для лечения аллергического ринита при беременности, что в совокупности с элиминационными мероприятиями по уменьшению контакта с причинным аллергеном и неспецифическими раздражителями может обеспечить адекватный контроль как интермиттирующего, так и персистирующего аллергического ринита при беременности.

Препарат Аква Марис Эктоин позволяет эффективно и безопасно лечить аллергический ринит при беременности, предотвращая развитие осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. М.: «Фармарус Принт Медиа». 2014, 126 с.
2. Рябова М.А. Лаврова О.В. Шумилова Н.А. Пестакова Л.В. Аллергический ринит у беременных. Вестник оториноларингологии. 2018;83(5):55-58 doi: 10.17116/otorino20188305155
3. Ridolo E., Caminati M., Martignago I., Melli V., Salvottini C., Rossi O., Dama A., Schiappoli M., Bovo C., Incorvaia C., Senna G. Allergic rhinitis: pharmacotherapy in pregnancy and old age. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016;9(8):1081-1089. doi: 10.1080/17512433.2016.1189324.
4. Рябова М.А., Шумилова Н.А., Георгиева Л.В. Ринит беременных и синусит: клинический случай. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019; 2(25):67-72.
5. Трушенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение. *Астма и аллергия*. 2014;1:3-8
6. Deborah S., Prathibha K.M. Measurement of Nasal Mucociliary Clearance. *Clin Res Pulmonol* 2014. 2(2): 1019.
7. Bischoff S.C. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7: 93-104.
8. Southam DS, Ellis R, Wattie J, Inman MD. Components of airway hyperresponsiveness and their associations with inflammation and remodelling in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 848-854. PMID: 17321577
9. Dente FL, Bacci E, Di Franco A, Giannini D, Vagaggini B, et al. (2000) Natural exposure to pollen reduces the threshold but does not change the pattern of response to the allergen in allergic subjects. *Respir Med* 94: 1073-1078. PMID: 11127494
10. Niederberger V, Ring J, Rakoski J, Jäger S, Spitzauer S, et al. (2007) Antigens Drive Memory IgE Responses in Human Allergy via the Nasal Mucosa. *Int Arch Allergy Immunol* 142: 133-144.
11. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO (1994) Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1442- 1446.
12. Niederberger V, Ring J, Rakoski J, Jäger S, Spitzauer S, et al. (2007) Antigens Drive Memory IgE Responses in Human Allergy via the Nasal Mucosa. *Int Arch Allergy Immunol* 142: 133-144.
13. Naclerio RM, Adkinson NF Jr, Moylan B, Baroody FM, Proud D, et al. (1997) Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *J Allergy Clin Immunol* 100: 505-510.
14. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, et al. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol*. 2001;31: 3422-3431.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Рисунок 1. Степень тяжести аллергического ринита (ARIA 2008).

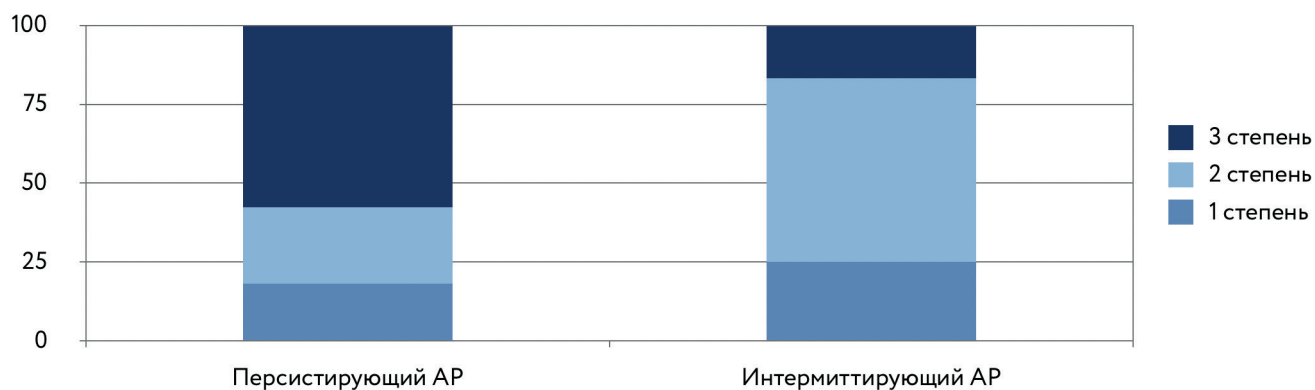
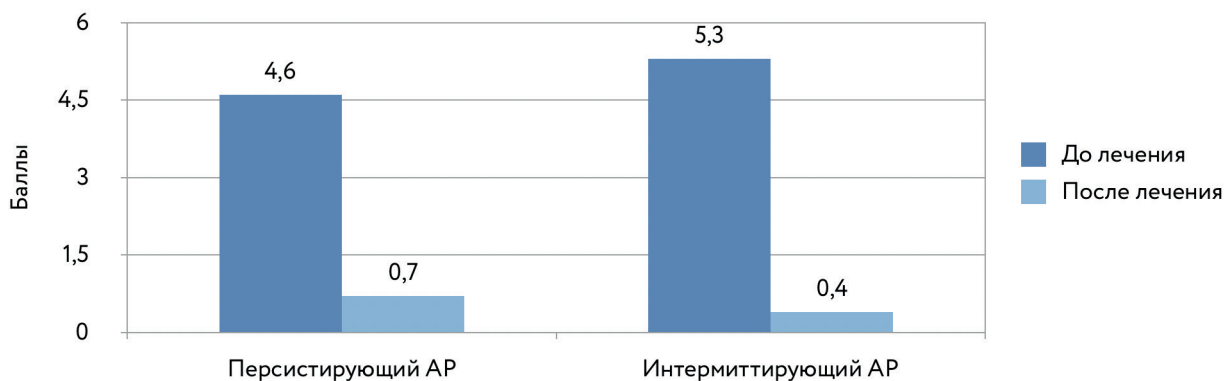


Таблица 1. Частота и степень выраженности жалоб аллергического ринита.

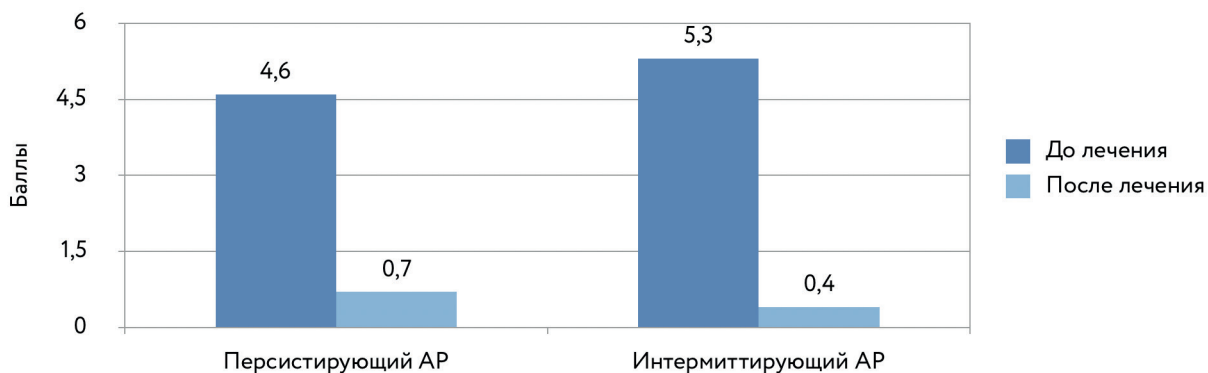
Симптомы	Персистирующая форма n=33		Интермиттирующая форма n=23	
	Степень выраженности/ баллы	% пациентов	Степень выраженности/ баллы	% пациентов
Заложенность носа	1,9 ± 0,1	81,8	1,4 ± 0,3*	66,7
Ринорея	1,9 ± 0,2	78,8	1,5 ± 0,4*	66,7
Чихание	1,6 ± 0,2	66,7	1,8 ± 0,3*	75
Зуд в полости носа	0,6 ± 0,1	39,4	0,3 ± 0,1*	25

\*Различия достоверны (p<0,05)

Рисунок 2. Динамика жалоб в обследуемых группах на фоне лечения.



**Рисунок 3. Динамика клинических проявлений в группах на фоне лечения.**



**Таблица 2. Количество клеток в мазке-отпечатке носового секрета**

Показатели риноцитограммы	Персистирующий АР n=33	Интермиттирующий АР n=12
	Средние значения показателей %	
Эозинофилы	15,8 ± 6,9	14,9±5,4*
Нейтрофилы	70,0± 10,4	68,7±7,4*
Лимфоциты	4,8± 1,8	5,1±1,7*
Макрофаги	1,1 ± 0,6	1,2±0,8*
Абсолют. значение в п/зр.		
Лейкоциты		0,3 ± 0,1*

\*Различия достоверны (p<0,05)

**Рисунок 4. Динамика времени мукоцилиарного клиренса в группах на фоне лечения.**

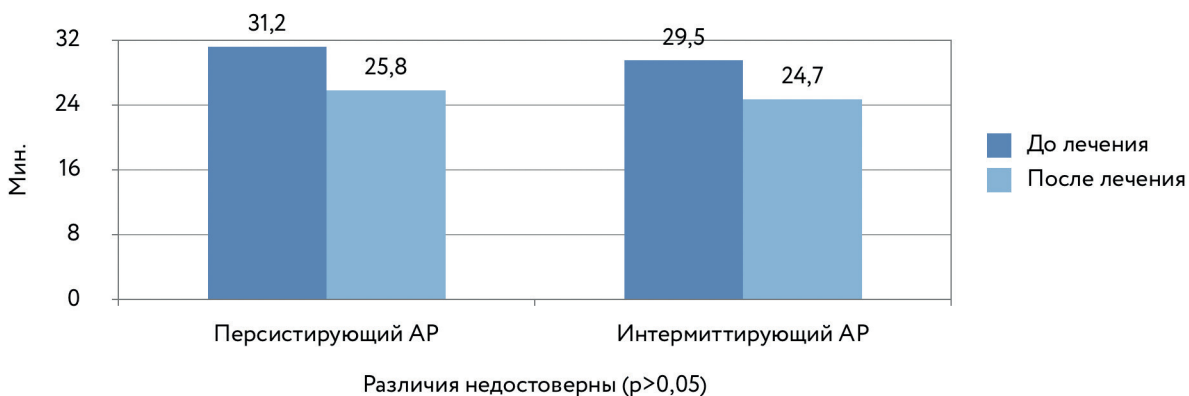


Рисунок 5. Динамика секреторного IgE в смывах из носа в группах на фоне лечения.

