



УДК

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКТОИНА (ANS01) В ФОРМЕ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ (ПРЕПАРАТ АКВА МАРИС® СЕНС) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Камаев А. В., Трусова О. В.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
(Ректор – проф. В. В. Леванович)

CLINICAL EFFICIENCY OF ECTOINE (ANS01) IN THE FORM OF NASAL SPRAY (DRUG AQUAMARIS® SENSE) IN TREATMENT OF PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Камаев А. В., Trusov O. V.

Medical University „St Petersburg State Pediatric Medical University“ Ministry of Health of Russia,
St Petersburg, Russia

Аллергический ринит – распространенное заболевание в педиатрической практике. Независимо от тяжести ринита, его эффективное лечение – один из важных этапов профилактики бронхиальной астмы у детей. В терапии аллергического ринита часто используются комплексные схемы с несколькими препаратами. Наиболее выигрышной с точки зрения патогенеза аллергической реакции представляется элиминация, т. е. разобщение сенсibilизированного пациента и причинно-значимого аллергена. Физическая элиминация не всегда возможна (например, при сенсibilизации к клещам домашней пыли, плесневым грибам, при контактах с животными вне дома); в этом случае рационально использование препаратов «барьерного» действия, таких как Аква Марис® Сенс, содержащий эктоин.

Библиография: 12 источников.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, эктоин, эффективность терапии.

Allergic rhinitis is a common disease in children. Regardless of severity of rhinitis, its effective treatment is one of the most important stages in prevention of asthma in children. Complex schemes with multiple drugs are often used in treatment of allergic rhinitis. Elimination, i.e. separation of sensitized patient and cause-significant allergens, is the most effective in terms of pathogenesis of allergic reaction. The physical elimination is not always possible (for example, in case of sensitization to house dust mites, molds, in contacts with animals outdoors); in this case, it is practical to use «barrier» medicines, such as Aquamaris Sense containing ectoine.

Bibliography: 12 sources.

Key words: allergic rhinitis, children, ectoine, effectiveness of therapy.

В статье представлены результаты открытого проспективного контролируемого несравнительного исследования эффективности препарата Аква Марис® Сенс 2%-ный назальный спрей, содержащего эктоин (ANS01), в терапии персистирующего аллергического ринита (АР) у детей и подростков. В работу включены 22 ребенка с легким АР [терапия антигистаминными препаратами и (или) препаратами кромогликата натрия] и 28 детей со среднетяжелым АР (терапия интраназальными глюкокортикостероидами), всего 50 детей. Критериями включения были

подтвержденный диагноз персистирующего АР (не менее 6 месяцев) с бытовой и (или) эпидермальной сенсibilизацией и обострение заболевания на момент визита 1. Пациенты наблюдались 4 недели; в баллах оценивались результаты риноцитогаммы, передней риноскопии, а также средний результат шкалы TNSS за неделю. Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета Statistica for Windows v.10.1 (StatSoft Inc., USA).

В результате комплексной терапии в обеих группах получено заметное снижение как клинической,



так и лабораторной активности воспаления от визита 1 к визиту 3:

– уменьшение количества эозинофилов ($-0,7 \pm 0,4$ балла в группе 1 и $-0,6 \pm 0,5$ балла в группе 2) и общего балла оценки риноцитограммы ($-1,1 \pm 0,6$ балла в группе 1 и $-0,9 \pm 0,5$ балла в группе 2);

– уменьшение балльной оценки обострения АР по данным передней риноскопии ($-3,1 \pm 0,9$ балла в группе 1 и $-3,6 \pm 1,1$ балла в группе 2);

– снижение выраженности симптомов АР по шкале TNSS ($-3,2 \pm 0,4$ балла в группе 1 и $-4,5 \pm 0,6$ балла в группе 2).

Использование комплексной плановой противовоспалительной терапии АР привело к снижению потребности в экстренной терапии:

– на неделе 1 пациенты «по требованию» пользовались препаратами от 2 до 7 дней (в среднем 3,5 дня) в группе 1 и от 3 до 7 дней (в среднем 5,1 дня) в группе 2;

– на неделях 2–4 потребность в экстренной терапии снизилась: от 0 до 2 дней (в среднем 0,8 дня) в группе 1 и от 0 до 2 дней (в среднем 0,7 дня) в группе 2.

Оценивали переносимость и эффективность использования препарата Аква Марис® Сенс с помощью визуальных аналоговых шкал (максимум – 10 баллов), как по мнению родителей пациентов, так и по мнению наблюдающего аллерголога. Получены результаты: переносимость 8,6 пациенты, 8,3 врачи; эффективность 8,4 пациенты, 8,8 врачи. Это позволяет говорить о высокой эффективности и безопасности включения Аква Марис® Сенс в комплексные схемы лечения АР у детей в возрасте 2 лет и старше.

Таким образом, предпринятое исследование демонстрирует высокую эффективность комплексных схем терапии АР у детей независимо от их возраста и тяжести ринита. Показана хорошая переносимость Аква Марис® Сенс, в том числе на фоне сопутствующих ОРВИ.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование «барьерных» препаратов (в частности, Аква Марис® Сенс) как в плановом режиме при персистирующем аллергическом рините у детей, так и в качестве средства экстренной профилактики непосредственно перед контактом с причинным аллергеном.

Распространенность аллергических заболеваний во всем мире постоянно увеличивается [1], и среди хронических заболеваний детского возраста эта нозологическая группа стабильно входит в первую пятерку [2]. Для аллергических заболеваний характерна взаимосвязь, традиционно описываемая как «атопический марш»: измененная реактивность иммунной системы вначале клинически проявляется в виде поражения кожи (атопический дерматит), затем на верхних «этажах» дыхательной системы (аллергический ринит) и в конечном итоге в виде бронхиальной астмы [3]. В Санкт-Петербурге в 75–80% случаев развитию тяжелой бронхиальной астмы предшествовало поражение верхних дыха-

тельных путей, аллергический ринит (АР) [4]. По данным различных эпидемиологических исследований минимальная частота АР – до 10% детской популяции. Снижение частоты и тяжести обострений, активное терапевтическое вмешательство в «естественное течение» АР существенно снижают риск развития бронхиальной астмы.

В клинической практике выделяют АР с персистирующими (постоянными) симптомами и АР, клинические проявления которого наблюдаются только в течение короткого периода (интермиттирующий) [5]. Для большей части российских пациентов (поскольку в РФ преобладают зоны континентального климата с очерченными четко разделенными сезонами цветения основных аллергенных растений) это эквивалентно разделению на круглогодичную и сезонную (пыльцевую) формы АР [6]. Эпидемиологически наиболее значимым в клинической практике педиатра и детского аллерголога является именно персистирующий (круглогодичный) АР, вызванный сенсибилизацией к бытовым (клещи домашней пыли, микроплесени) или эпидермальным (домашние животные) аллергенам.

Доказано, что аллергический ринит, в особенности нелеченный, существенно снижает качество жизни пациентов как детского, так и взрослого возраста: ухудшаются концентрация внимания, успеваемость в школе, страдают сон и эмоциональная сфера. В крупных исследованиях последних лет показано положительное влияние эффективной терапии АР на качество обучения, в частности, на сферу внимания у детей. Необходимо подчеркнуть, что под лечением АР в последних исследованиях подразумевают не кратковременные вмешательства, а максимально приближенные к реальной жизни многомесячные и годовые курсы плановой, комплексной противовоспалительной терапии АР [7, 8].

Для аллергического воспаления принципиальным фактором начала обострения является контакт сенсибилизированного организма и причинного аллергена. Элиминация причинно-значимых аллергенов – это краеугольный камень любого этапа ступенчатой схемы терапии любого аллергического заболевания. Однако элиминация при поливалентной сенсибилизации не всегда возможна; в случае чувствительности, например, к клещам домашней пыли даже при условии кондиционирования и фильтрации воздуха в квартире мы можем говорить лишь о снижении концентрации аллергена, но не о полном его исключении.

Для современного понимания патогенеза АР оптимальна концепция минимального аллергического воспаления. Пациенты, сенсибилизированные к тем или иным бытовым аллергенам, контактируют с ними постоянно. В многочисленных исследованиях доказано, что в таких случаях в слизистой оболочке носа развивается постоянное воспаление, причем даже в бессимптомный период в слизистой оболочке носа аллергиков обнаруживают повышенное количество эозинофилов и нейтрофилов, повышение маркеров активации клеток (таких как триптаза,



эозинофильный катионный белок, миелопероксидаза) и повышение экспрессии молекулы адгезии ICAM-1. Клинически не манифестирующее воспаление тем не менее приводит к снижению порога чувствительности слизистой оболочки к вновь поступающим порциям аллергена. Новое обострение АР развивается более легко и сохраняется дольше. Таким образом, очевидные для пациента симптомы АР являются лишь вершиной айсберга, а ведущая роль в течении заболевания принадлежит постоянному, пускай и субклиническому, воспалению. Следовательно, цель терапии состоит не столько в купировании симптомов АР по мере необходимости, сколько в планомерном воздействии на причины и механизмы персистирующего воспаления [9].

Такое понимание патогенеза АР требует длительного назначения противовоспалительных препаратов, часто с использованием комбинаций нескольких средств. Так, по данным исследования среди практикующих оториноларингологов Великобритании, большая часть врачей использует для лечения АР комбинированные схемы, включающие 2–3 препарата. Многие пациенты получают такую терапию круглогодично [10]. В педиатрической практике полипрагмазия чревата нарастанием риска побочных эффектов; возможность снижения лекарственной нагрузки может быть особенно важной для растущего организма.

Даже при нетяжелом течении АР часто требует комплексного лечения. При этом постоянный контакт с причинно-значимыми аллергенами прямо способствует увеличению количества препаратов. Наоборот, создание защитного барьера на поверхности слизистой оболочки носа существенно снижает проникновение аллергенов и будет способствовать более полному контролю ринита. Включение в терапевтические схемы «барьерных» препаратов в частности Аква Марис® Сенс на основе эктоина (ANS01), содержащего компонент клеточной стенки бактерий, выживающих в экстремальных условиях, позволит снизить частоту обострений аллергического ринита, уменьшить выраженность ежедневных симптомов и существенно улучшить самочувствие пациентов.

Вообще для аллергологии элиминация, т. е. разобщение сенсibilизированного организма и причинно-значимого аллергена, представляет собой наиболее эффективный и минимально травмирующий способ ведения пациентов. Назначение элиминационных диет при пищевой аллергии доказало свою высокую эффективность; такой подход обеспечивает прерывание аллергической реакции на самом высоком уровне. При бытовой (чувствительность к клещам домашней пыли, плесени) либо эпидермальной (чувствительность к аллергенам домашних животных) сенсibilизации полная элиминация аллергена не всегда достижима.

В мировой практике широко применяются индивидуальные интраназальные воздушные фильтры (например, при пылевой или профессиональной чувствительности, когда период экспозиции к ал-

лергену не очень продолжительный). Однако их использование не очень удобно для пациента; кроме того, ни одна из моделей официально не зарегистрирована в РФ как изделие медицинского назначения. В то же время идея локального «разобщения» сенсibilизированного организма и причинного аллергена представляется весьма продуктивной. Одним из механизмов ее реализации может стать использование «барьерных» препаратов, таких как Аква Марис® Сенс, содержащий эктоин (ANS01).

Эктоин (2-метил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота) – соединение, продуцируемое в природе бактериями, которые вынуждены проживать в экстремальных условиях существования, включающих высокие температуры, повышенную «соленость», ультрафиолетовое излучение. Эктоин, образующийся из липидных мембран микробных клеток, способствует образованию защитной и стабилизирующей «водной капсулы» на поверхности белка, защищая молекулы от структурных изменений и потери воды. Кроме того, повышаются стабильность и текучесть клеточных мембран. Подобная стабилизация мембран эпителиоцитов слизистой оболочки носа и глаз у человека предотвращает потенциальную потерю воды и защищает от проникновения в слизистую оболочку аллергических молекул. Сегодня эктоин широко используется в составе средств ухода за кожей при atopическом дерматите; кроме того, в мировой клинической практике активно внедряются назальные спреи и глазные капли с эктоином. Токсикологические исследования и изучение переносимости показали чрезвычайно благоприятный профиль безопасности для средств, в состав которых включен эктоин. В литературе в настоящее время доступен метаанализ исследований эффективности и безопасности эктоина в форме назального спрея и глазных капель при аллергическом рините (риноконъюнктивите), включающий плацебо-контролируемые исследования и сравнительные исследования эффективности применения эктоина, в сравнении с азеластином, кромоглициевой кислотой, беклометазоном (всего 213 пациентов). По данным мета-анализа, эктоин в форме назального спрея и глазных капель эффективно уменьшает симптомы аллергического ринита (риноконъюнктивита), включая симптом заложенности носа, не уступая препаратам сравнения [11].

Пациенты и методы исследования. В исследование включено 50 детей: 22 ребенка с легким АР [терапия антигистаминными препаратами и (или) препаратами кромогликата натрия] и 28 детей со среднетяжелым АР [терапия интраназальными глюкокортикостероидами (инГКС)].

Отбор пациентов для включения в протокол осуществлялся в рамках рутинного приема городского аллергологического кабинета. К достоинствам такого принципа формирования выборки можно отнести широкий охват всех районов города по местам проживания пациентов. Формирование выборки не из высококомплаентных, длительно наблюдающихся пациентов диспансерной группы, с которыми



выстроены доверительные, часто многолетние отношения, а из группы первичного приема позволяет моделировать ситуацию реальной клинической практики и полнее оценивать как вопросы комплаенса, так и понимание родителями пациентов места «барьерной» терапии в комплексном лечении обострения АР.

Дизайн исследования: открытое контролируемое проспективное не сравнительное в двух группах с активным вмешательством [добавление спрея с эктоином (Аква Марис® Сенс) к стандартной схеме лечения обострения АР].

Критерии включения в исследование:

- возраст больных от 2 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- диагноз персистирующего аллергического ринита легкого или среднетяжелого течения, установленный не менее чем за 6 месяцев до включения в протокол;
- сенсibilизация к бытовым и (или) эпидермальным аллергенам, подтвержденная данными кожных проб (у детей до 5 лет – специфических IgE сыворотки) и анамнестически;
- обострение аллергического ринита на визите 1 (более 7 баллов по шкале симптомов, отек/отделяемое при риноскопии, мнение наблюдающего врача);
- возможность и желание семьи пациента ежедневно фиксировать симптомы в дневнике и регулярно использовать исследуемый препарат, а также являться для осмотра в центр в сроки, оговоренные протоколом.

Критерии исключения из исследования:

- аллергическая реакция на эктоин (ANS01) или другие компоненты назального спрея;
- острая респираторная инфекция (бактериальная или вирусная), подтвержденная изменениями в клиническом анализе крови, либо данными риноскопии, либо мнением лечащего врача на визите 1;
- необходимость применения системных антибиотиков;
- отказ родителей от участия в программе.

Период включения пациентов:

- плановый: ноябрь 2014 – январь 2015;
- фактический: ноябрь 2014 – март 2015;
- плановый срок сдачи регистрационной карты последнего пациента – 7 апреля 2015;
- фактический – 21 апреля 2015 года.

Переносы визитов пациентов не были связаны с изменением сроков исследования или дополнительными процедурами. Основными причинами смещения сроков были загруженность родителей, либо острые вирусные респираторные инфекции в плановые даты визитов.

Пациентов наблюдали 4 недели (1 неделя – вводный период и 3 недели – период интервенции). На протяжении программы было запланировано 3 визита: включение в исследование, через 1 неделю и еще спустя 3 недели.

На визите 1 собирали исходные данные по основному заболеванию: дата установления диагноза

АР; спектр сенсibilизации по данным кожных аллергопроб (у детей до 5 лет – специфических IgE сыворотки) и анамнеза; пригодность пациента к включению в исследование.

На всех визитах в баллах оценивались результаты передней риноскопии:

- цвет стенок (гиперемия – 1; розовый – 0; бледный – 1; синюшный – 2);
- отек слизистой оболочки носа (нет – 0; до 1/2 просвета – 1; более 1/2 просвета – 2);
- характер секрета (гнойный – 1; прозрачный – 1; отсутствует – 0);
- количество секрета (нет или скудный – 0; умеренный – 1; обильный – 2).

Результат оценки передней риноскопии мог составить от 1–2 баллов (гнойный ринит, исключение из исследования) до 6–7 баллов (обострение аллергического ринита).

На всех визитах в баллах оценивали результаты заполнения шкалы TNSS непосредственно на визите и, для визитов 2 и 3, по данным дневника, за предшествовавший период. Каждый из симптомов (зуд носа, заложенность, отделяемое из носа, чихание) оценивали по принятой шкале от 0 до 3 баллов:

- 0 баллов – отсутствие симптомов;
- 1 балл – легкие симптомы, явно чувствуемые, но легко переносимые;
- 2 балла – умеренно выраженные симптомы – обращают на себя внимание, влияют на дневную активность;
- 3 балла – выраженные симптомы – тяжело переносятся, препятствуют дневной активности.

Оценивали изменение как суммарного индекса назальных симптомов, так и динамику каждого из симптомов ринита от визита 1 к визиту 2 и от визита 1 к визиту 3, выраженные в баллах.

На визитах 1 и 3 изучали результаты риноцитологии:

- эозинофилы: нет – 0; до 5% – 1; более 5% – 2 балла;
- слизь: нет или + – 0 баллов; от ++ до +++ – 1 балл; более +++ – 2 балла;
- бактерии: нет или единичные – 0; более 2 в поле зрения – 1 балл.

Все лабораторные исследования, результаты которых включены в анализ, проводили пациентам по месту жительства в различных сертифицированных лабораториях Санкт-Петербурга. Обсуждаемые исследования относятся к рутинной клинической практике, поэтому для целей настоящего протокола мы использовали данные, полученные в реальных клинических условиях, и не отбирали одну лабораторию для производства всех исследований.

На визитах 2 и 3 оценивали комплаентность – регулярность заполнения дневника – и следование схеме приема назначенных препаратов.

На визите 3 после объективного осмотра и получения заполненного дневника родители пациента, а затем врач на визуальных аналоговых 10-балльных шкалах отмечали эффективность и переносимость препарата.

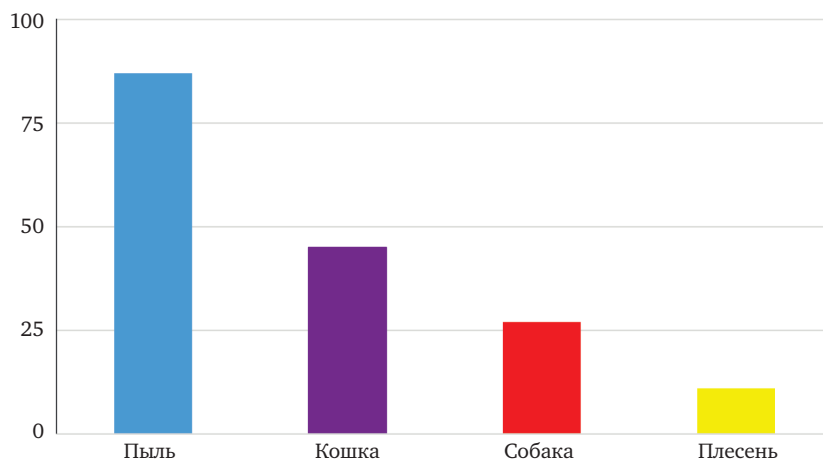


Рис. 1. Доля пациентов с сенсibilизацией к различным видам внутридомовых круглогодичных аллергенов.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета Statistica for Windows v.10.1. Данные для непрерывных показателей представлены в виде среднего (M) и его стандартной ошибки ($\pm s$); в случае дискретных величин результаты приведены как медиана (Me) и значения нижнего и верхнего квартиля [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий результатов выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий) для непрерывных величин и критерий хи-квадрат для дискретных величин. Различия считали статистически значимыми при достижении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Получены данные от всех включенных пациентов. Однако в силу дефектов заполнения дневников (3 детей) или отсутствия лабораторных данных (риноцитограмма на визите 3) не пригодны к анализу материалы 5 пациентов (2 – группа 1, 3 – группа 2).

При анализе демографических данных – заметная возрастная диспропорция: средний возраст для группы 1 – $5,7 \pm 2,4$ года, для группы 2 – $11,3 \pm 3,5$ года. Это различие также прослеживается и в стаже заболевания (давности установления диагноза АР): для группы 1 среднее $2,7 \pm 0,8$ года, для группы 2 – $5,1 \pm 4,6$ года.

Эта диспропорция прямо связана с тяжестью течения АР и основным критерием отбора в группу – характером лекарственной терапии. Авторы не ожидают существенного влияния различия среднего возраста групп на основные задачи исследования.

У включенных пациентов преобладала смешанная круглогодичная сенсibilизация: клещи домашней пыли, домашняя (книжная) пыль (87%), кошка (45%), собака (27%) и плесневые грибки (11%) – рис. 1.

Выявленная сенсibilизация к перу подушек не определяла клинической картины, поскольку все включенные пациенты имели постельные принадлежности из искусственного волокна. Очевидно, что с таким спектром чувствительности для пациентов основным источником провокации служило нахождение в помещении (дома). Наличие такой сенсibilизации определяло потребность в долгосрочном круглогодичном использовании «барьерного» средства и отвечало задачам исследования по определению эффективности эктоина в комплексной схеме терапии АР.

Результаты по шкале TNSS на визитах 2 и 3. Шкала TNSS представляет собой универсальный валидизированный инструмент оценки клинической картины АР, широко используемый во всех международных работах по изучению этого заболевания как у детей, так и у взрослых. Шкала понятна пациентам независимо от уровня их медицинских знаний и общего образования. Выражая итоговый результат в баллах и оценивая динамику этого показателя как от визита к визиту, так и в среднем за неделю по данным дневника, мы получаем объективную и пригодную к статистическому анализу картину течения АР и его ответа на терапию.

По нашим данным, среднее значение общего балла симптомов АР на визите 1 в группах значимо не различалось (табл. 1). Как видно из данных, представленных в табл. 1, показатели результатов шкалы TNSS изначально были несколько выше в группе 2, что объяснимо критерием отбора в группу – большей исходной тяжестью заболевания. Тем не менее на фоне проводимого лечения динамика показателей для группы

Таблица 1
Показатели шкалы TNSS ($M \pm s$) в группах на визитах 1, 2 и 3

Результат TNSS	Группа 1	Группа 2	p
Визит 1	$5,10 \pm 0,74$	$7,20 \pm 1,26$	0,056; NS
Среднее за неделю 1	$4,60 \pm 0,81$	$5,50 \pm 0,93$	0,47; NS
Визит 2	$4,20 \pm 0,38$	$5,60 \pm 0,61$	0,053; NS
Визит 3	$0,60 \pm 0,25$	$0,50 \pm 0,31$	0,94; NS
Среднее за недели 2–4	$0,90 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,1$	0,98; NS

Таблица 1
Показатели шкалы TNSS ($M \pm s$) в группах на визитах 1, 2 и 3

Результат TNSS	Группа 1	Группа 2	p
Визит 1	$5,10 \pm 0,74$	$7,20 \pm 1,26$	0,056; NS
Среднее за неделю 1	$4,60 \pm 0,81$	$5,50 \pm 0,93$	0,47; NS
Визит 2	$4,20 \pm 0,38$	$5,60 \pm 0,61$	0,053; NS
Визит 3	$0,60 \pm 0,25$	$0,50 \pm 0,31$	0,94; NS
Среднее за недели 2–4	$0,90 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,1$	0,98; NS



2 была даже более предпочтительной: $-0,9$ балла в среднем для группы 1 и $-1,6$ балла для группы 2 за неделю 1 (только традиционная терапия обострения АР). Добавление в схему лечения препарата Аква Марис® Сенс на основе эктоина существенно ускорило положительную динамику снижения общего индекса симптомов: за недели 2–4 $-3,3$ балла для группы 1 и $-4,8$ балла для группы 2. Эти результаты демонстрирует рис. 2.

Такая положительная динамика связана не только с использованием спрея на основе эктоина, но также отражает естественную динамику угасания обострения АР. Тем не менее изменение угла падения кривой индекса симптомов после визита 2, отчетливо видное на рис. 2, отражает несомненное положительное влияние препарата Аква Марис® Сенс на течение обострений АР как легкой, так и средней степени тяжести. Относительно более выраженное улучшение индекса симптомов в группе среднетяжелого АР может быть связано как с исходно большим показателем TNSS, так и с дополнительным усилением эффекта инГКС за счет совместного, именно местного, интраназального нанесения и использования спрея Аква Марис® Сенс на основе эктоина.

Обострения АР в группах. Дополнительным критерием эффективности лечения обострения АР может служить частота рецидивов обострений в группах, учитывая достаточную продолжительность периода наблюдения. За время участия в протоколе пациенты группы 1 перенесли 7 повторных обострений АР (в среднем $0,43$ обострения на пациента в месяц), а пациенты группы 2 – 6 повторных обострений (в среднем $0,28$ обострения на пациента в месяц); различия по этому показателю между группами не достигают статистической значимости ($p = 0,071$). Доли пациентов, перенесших повторные обострения АР за время наблюдения в протоколе, выше в группе 1, чем в группе 2: 32 и 21% соответственно; эта пропорция проиллюстрирована рис. 3.

Наблюдаемая тенденция в большей степени отражает известную большую эффективность терапии обострений АР любой степени тяжести с помощью инГКС, чем с помощью пероральных антигистаминных препаратов и (или) интраназальных кромонов. Ни одно из наблюдавшихся обострений не потребовало изменения схемы лечения и (или) введения дополнительных фармакологических препаратов. Не наблюдалось случаев тяжелых обострений АР.

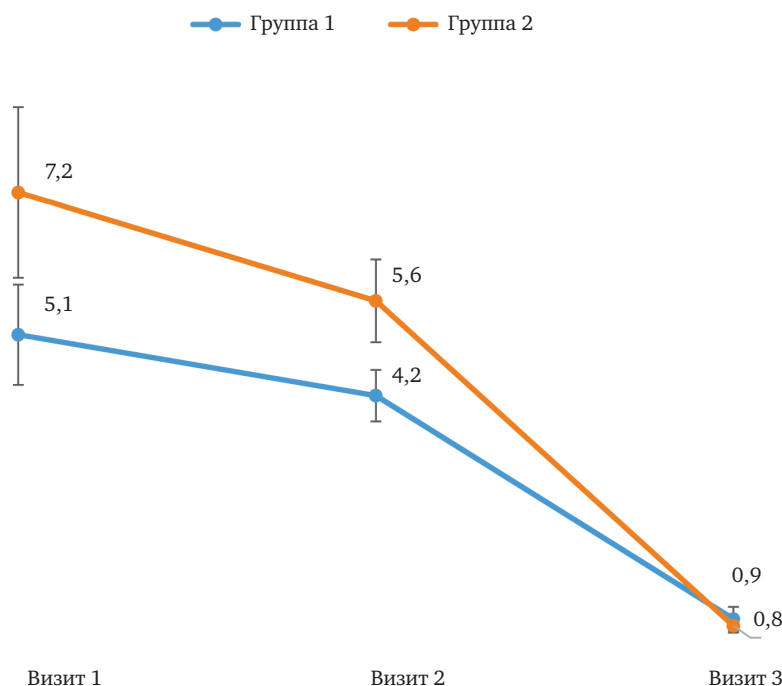


Рис. 2. Динамика показателей шкалы TNSS в группах по визитам.

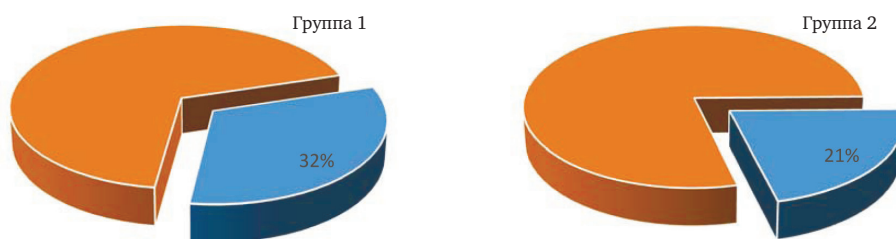


Рис. 3. Доля пациентов (%), перенесших повторные обострения АР за время наблюдения, по группам.

Таблица 2
Результаты передней риноскопии в баллах ($M \pm s$) в группах на визитах 1, 2 и 3

Визит	Группа 1	Группа 2	p
1	3,73±0,34	4,29±0,29	0,062; NS
2	2,18±0,29	2,25±0,20	0,34; NS
3	0,64±0,18	0,68±0,16	0,94; NS

Результаты передней риноскопии. Согласно условиям протокола, данные передней риноскопии выражали в баллах по четырем критериям (цвет и отек слизистой оболочки носа, а также характер и количество секрета) и суммировали. Риноскопию проводили на всех трех визитах; результаты представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, исходно объективные признаки обострения АР были более выражены в

группе 2 (что объяснимо большей тяжестью заболевания как критерием отбора в группу), однако эта тенденция не достигла статистической значимости. На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная положительная динамика результатов передней риноскопии в обеих группах, однако для группы 2 она была более выраженной, учитывая исходно более тяжелую картину: -1,54 балла в среднем для группы 1 и -2,04 балла для группы 2 за неделю 1 (только традиционная терапия обострения АР). При добавлении в схему лечения препарата на основе эктоина положительная динамика снижения показателей риноскопии сохранилась, однако существенного ускорения не наблюдалось: за недели 2-4 - 1,54 балла для группы 1 и -1,57 балла для группы 2. Эти результаты демонстрирует рис. 4.

Тем не менее в обеих группах получены статистически значимые различия суммы баллов результатов передней риноскопии между визитами 1 и 3. Таким образом, результаты проведенного иссле-

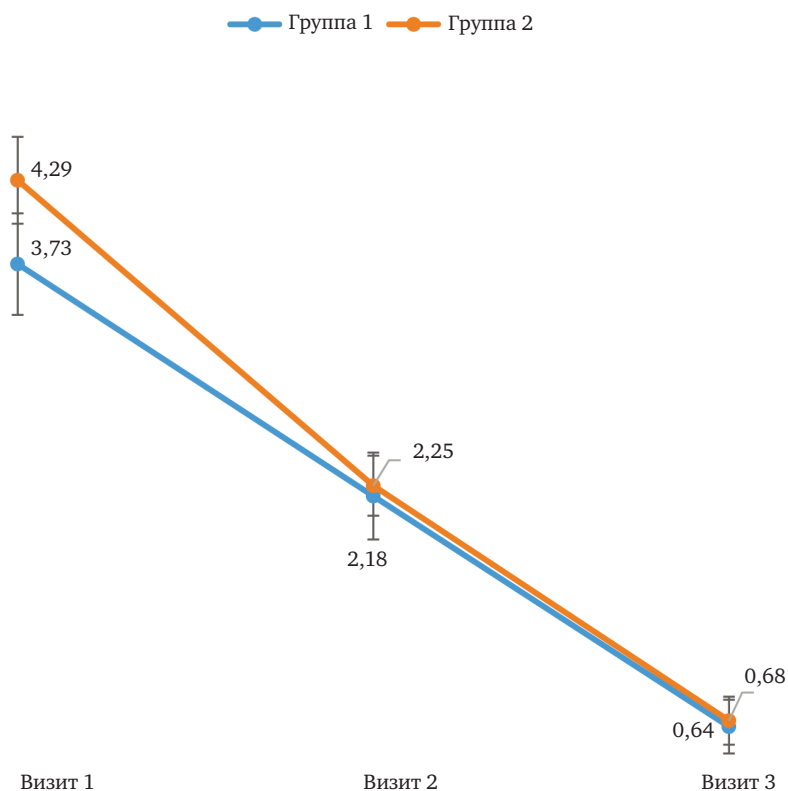


Рис. 4. Динамика показателей передней риноскопии в баллах в группах по визитам.

Таблица 3
Результаты цитологического исследования в группах в баллах ($M \pm s$) по визитам 1 и 3

Визит	Показатель	Группа 1	Группа 2	p
1	Общий балл РЦГ	1,59±0,17	1,86±0,20	0,18; NS
	Эозинофилы	1,14±0,17	1,14±0,12	0,67; NS
3	Общий балл РЦГ	0,50±0,14	0,82±0,12	0,047; S
	Эозинофилы	0,27±0,09	0,46±0,10	0,074; NS

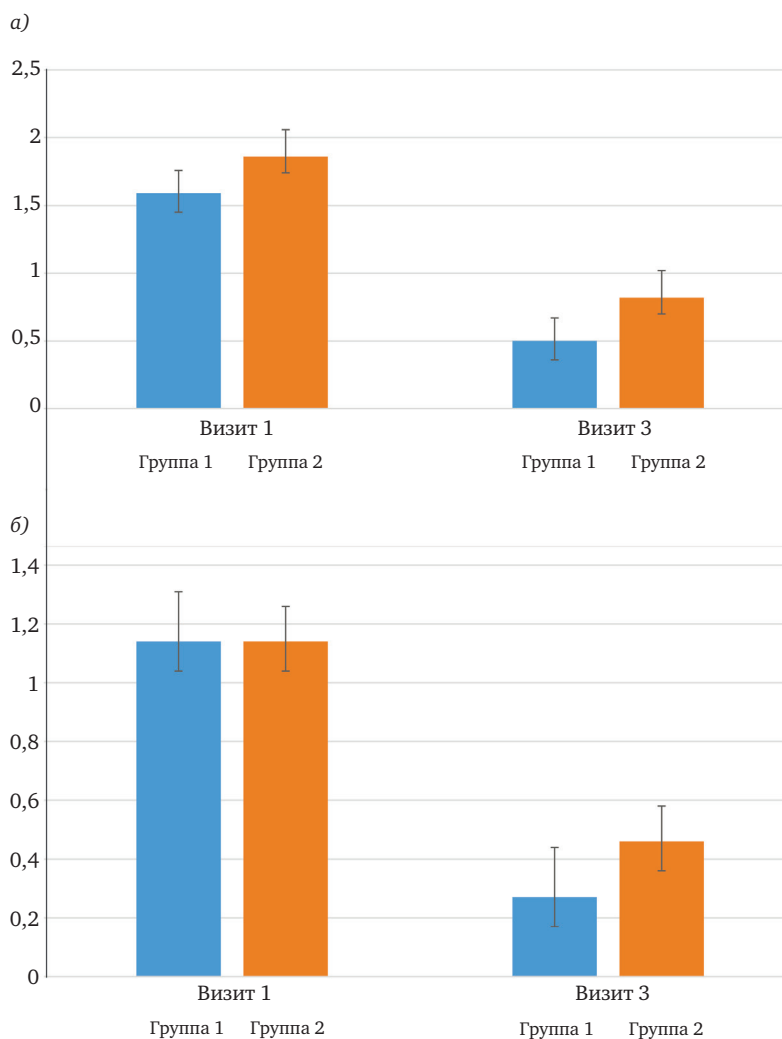


Рис. 5. Динамика общего балла оценки активности воспаления (а) и количества эозинофилов (б) по данным риноцитогаммы в группах.

дования наглядно демонстрируют эффективность комплексной терапии (с использованием, в том числе препарата Аква Марис® Сенс) обострения АР у детей независимо от степени тяжести заболевания.

Цитологические признаки воспаления (данные риноцитогаммы). Согласно условиям протокола, оценивали результаты риноцитогамм пациентов, которые те предоставляли к визиту 1 и к визиту 3. Результаты риноцитогамм оценивали в баллах суммарно по трем признакам; кроме того, учитывали относительное содержание обнаруженных эозинофилов как основной маркер аллергического воспаления.

Средние результаты общего балла оценки риноцитогамм и относительного приведенного количества эозинофилов в группах на визитах представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, отмечается существенная положительная динамика по количеству эозинофилов в риноцитогамме и общей балльной оценке цитологической активности аллергического воспаления в обеих группах в результате лечения обострения от визита 1 к визиту 3. Динамика результатов сравнима в обеих группах, около –1 балла в среднем

и для группы 1, и для группы 2. Сравнить результаты традиционной терапии обострения АР и комплексной схемы лечения с добавлением препарата на основе эктоина не представляется возможным в силу дизайна протокола; в то же время, учитывая скорость изменения цитологических показателей, введение дополнительной риноцитогаммы на визите 2 нецелесообразно. Частота цитологического обследования 1 раз в месяц вполне соответствует реалиям рутинной клинической практики и наглядно демонстрирует положительный эффект комплексного подхода к лечению обострения АР, в том числе с включением препарата Аква Марис® Сенс. Эти результаты демонстрирует рис. 5.

Несмотря на отличные результаты динамики балльной оценки воспаления в группах в среднем, как при легком, так и при среднетяжелом АР встречались пациенты, у которых при повторном цитологическом обследовании обнаруживали значительное количество эозинофилов и (или) слизи в риноцитогамме. Сохранение таких пациентов укладывается в ранее обсуждавшуюся концепцию минимального персистирующего воспаления при АР; оно предо-

Таблица 4

Число дней с использованием экстренной терапии (Me; [Q₂₅; Q₇₅]) на фоне традиционного и комплексного лечения обострения АР в группах

Неделя	Группа 1	Группа 2	p
1	3 [2; 7]	5 [3; 7]	0,043; S
2	2 [1; 5]	3 [2; 5]	0,06; NS
3	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,18; NS
4	1 [0; 2]	1 [0; 3]	0,43; NS
2–4, целиком	1 [0; 3]	1 [0; 3]	0,82; NS

предельно хроническим характером течения самого заболевания. С другой стороны, с клинической точки зрения, наличие признаков воспалительной иммунологической активности требует и постоянной терапевтической поддержки. Однако в силу особенностей фармакокинетики многие препараты, используемые в лечении АР (антигистаминные препараты, инГКС) эффективнее использовать в виде курсового, а не непрерывного назначения. Также круглогодичное использование лекарств поднимает вопрос комплаенса семьи и выполнения любых врачебных назначений. Чередование периодов активной фармакологической терапии с периода поддержания ремиссии с помощью «барьерных» препаратов (например, Аква Марис® Сенс с эктоином) при персистирующем круглогодичном АР у детей представляется предпочтительной стратегией как с терапевтической, так и с психологической точек зрения.

Использование препаратов экстренной терапии. Говоря о фармакологической нагрузке на пациента в случае обострения АР, необходимо анализировать частоту и объем экстренной терапии (деконгестанты, внеплановый прием антигистаминных препаратов), которую вынужден использовать пациент. Этот параметр традиционно относится к одним из критериев эффективности в международных работах по ведению обострений АР [11] и также был оценен в нашем протоколе. Чтобы не вызывать разночтений в соотношениях терапевтических доз экстренных препаратов различных фармакологических

групп, оценивали общее число дней потребности в экстренной терапии в неделю на пациента в каждой группе; сравнивали число таких дней в первую неделю (традиционная терапия обострения АР) и на неделях 2–4 (комплексная терапия обострения АР с использованием спрея на основе эктоина).

Как видно из табл. 4, на всем протяжении протокола потребность в экстренной терапии снижалась у пациентов обеих групп. Изначально группы не были одинаковыми по числу дней экстренной терапии, что связано с большей тяжестью основного заболевания (АР) как критерием отбора в группу 2. Динамика потребности в препаратах экстренной помощи между группами сопоставима. Эффект добавления в комплексную схему лечения «барьерного» препарата (Аква Марис® Сенс) был заметным, значимым в обеих группах. Наглядно эти положения иллюстрирует рис. 6.

Таким образом, использование комплексной терапии АР не только влияет на цитологические и объективные признаки воспаления в полости носа, но также снижает потребность пациентов в использовании препаратов экстренной помощи (деконгестантов, внеплановых антигистаминных препаратов).

Комплаиенс пациентов. COMPLAIENCE пациентов оценивали по результатам заполнения дневников, заявлениям родителей и визуально оценивали использованные упаковки Аква Марис® Сенс. Дефекты заполнения дневников отмечались у 3

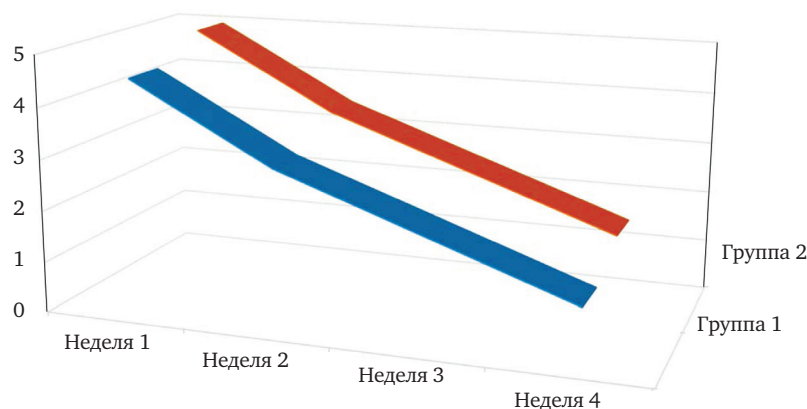


Рис. 6. Число дней с применением препаратов экстренной терапии в группах по неделям лечения.



Т а б л и ц а 5
Нежелательные явления по группам и периодам исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Неделя 1	9	10	0,64; NS
Недели 2–4	7	13	0,057; NS
Всего	16	23	0,17; NS
На пациента, в среднем	0,73	0,82	0,2; NS

Т а б л и ц а 6
Наблюдавшиеся нежелательные явления по группам

НЯ	Группа 1, число случаев (%)	Группа 2, число случаев (%)
ОРВИ	13 (59,1)	12 (42,9)
Носовые кровотечения	0	3 (10,7)
Головная боль	1 (4,5)	0
Расстройство стула	0	1 (3,6)
Перелом руки	0	1 (3,6)
Дискомфорт в носу	3 (13,6)	5 (17,9)
Всего НЯ/пациентов с НЯ (%)	17/16 (72,7)	22/18 (64,3)

пациентов (один в группе 1 и двое – в группе 2). В целом комплаенс по обеим группам составил более 95%, что позволяет считать приводимые данные достоверными и пригодными для статистического анализа. Кроме того, высокий уровень комплаенса демонстрирует удобство предложенных схем лечения и связан в том числе с отсутствием нежелательных явлений, обусловленных применением исследуемого препарата.

Нежелательные явления. Общее количество нежелательных явлений (НЯ), зарегистрирован-

ных в обеих группах на протяжении протокола – 39 (от 0 до 3, в среднем 0,78 на пациента). Серьезные нежелательные явления и НЯ, потребовавшие прекращения приема препарата, отсутствовали. Распределение НЯ по группам и по периодам исследования представлено в табл. 5.

Основным видом НЯ были острые респираторные вирусные инфекции (25 случаев, 64%). Частота этого НЯ не различалась в обеих группах и не зависела от периода исследования (традиционная либо комплексная терапия обострения АР). Среди других НЯ отмечали носовые кровотечения (три случая, только группа 2), единичные случаи головной боли, расстройства стула и перелом руки. Все эти НЯ расценены исследователями как не связанные с изучаемым препаратом. К НЯ, связанным с использованием Аква Марис® Сенс, исследователи отнесли дискомфорт (зуд, жжение легкой интенсивности) в полости носа после применения. Всего 8 пациентов отмечали подобные НЯ: 3 в группе 1 и 5 в группе 2. Часть пациентов переносили не одно НЯ за весь период наблюдения, что вызывает несоответствие процентов НЯ по группам при расчете на число НЯ и на число пациентов. Структура наблюдавшихся НЯ по группам приведена в табл. 6.

Отметим, что среди НЯ, связанных с исследуемым препаратом, не отмечалось ни одного случая, когда пациент либо его родители отказывались от использования спрея с эктоином в силу выраженности дискомфорта. В основном, такие жалобы приходились на первые дни (неделя 2) использования Аква Марис® Сенс и полностью разрешались к 8–15-му дню применения (неделя 3). Нормализация ощущений, связанных с применением нового интраназального спрея, проиллюстрирована на рис. 7.

Интересно, что, по отзывам родителей, в результате участия в протоколе 22 семьи приобрели дополнительную упаковку Аква Марис® Сенс для членов семьи, не участвовавших в исследовании (родители/сibsы), но страдающих АР. Это демонстрирует отсутствие клинической значимости НЯ в оценке пациентами эффективности и переносимости комплексной терапии обострений АР с использованием препарата Аква Марис® Сенс.

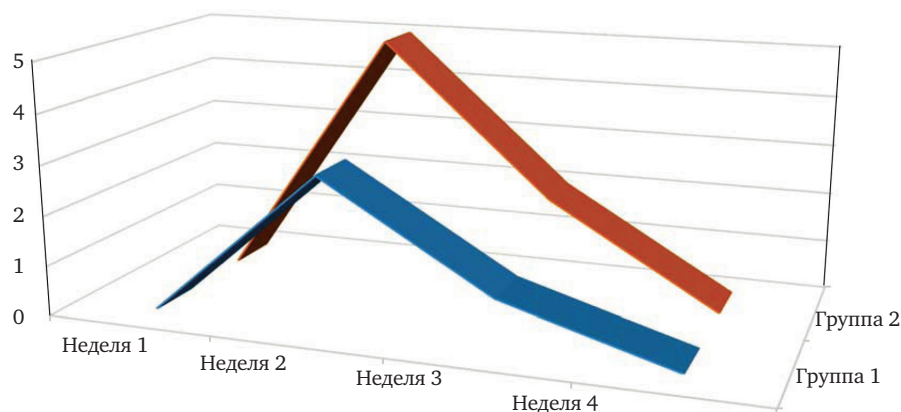


Рис. 7. Число нежелательных явлений, связанных с применением Аква Марис® Сенс, в группах по неделям.



Таблица 7

Результаты оценки эффективности и переносимости препарата Аква Марис® Сенс врачами и пациентами по группам (визуальные аналоговые шкалы)

Показатель	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Переносимость – пациенты	8,40±0,24	8,40±0,21	0,94; NS
Переносимость – врачи	8,30±0,15	8,30±0,21	0,86; NS
Эффективность – пациенты	8,40±0,18	8,40±0,16	0,92; NS
Эффективность – врачи	8,60±0,17	8,60±0,17	0,67; NS

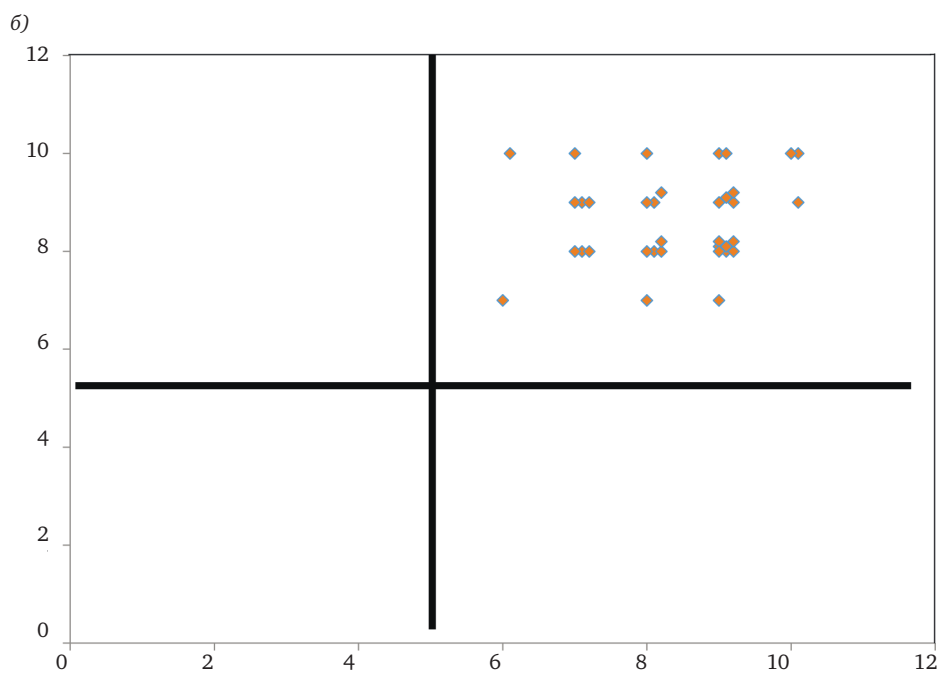
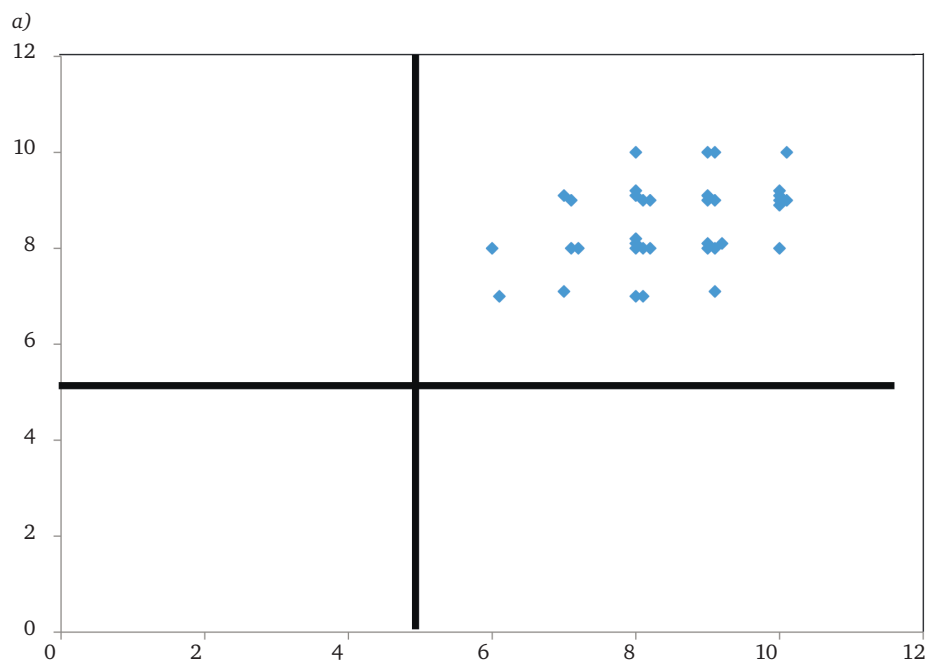


Рис. 8. Соотношение переносимости и эффективности препарата Аква Марис® Сенс по мнению пациентов (а) и врачей (б).



Эффективность и переносимость терапии обострений АР с использованием Аква Марис® Сенс (визуальные аналоговые шкалы). Использование визуальных аналоговых шкал является международно признанной методикой оценки общего впечатления от применения различных фармакологических средств в комплексных схемах терапии обострений АР [5, 11]. В настоящем исследовании с помощью десятибалльной шкалы сначала семья пациента, а затем наблюдающий врач оценивали эффективность и переносимость использования препарата Аква Марис® Сенс. Данные по группам, полученные в протоколе, представлены в табл. 7.

Наиболее информативно результаты применения аналоговых шкал представлены в виде диаграммы, где общее поле поделено на четыре сектора: «неэффективно, некомфортно» (левый нижний), «эффективно, но с НЯ» (левый верхний), «комфортно, но без эффекта» (правый нижний) и «комфортно, эффективно» (правый верхний). Результаты оценки использования препарата Аква Марис Сенс пациентами и врачами в нашем протоколе представлены на рис. 8.

Как видно из рис. 8, и врачи, и пациенты отнесли добавление препарата Аква Марис® Сенс в схему лечения обострения к комфортно переносимым и высокоэффективным методам лечения.

Заключение. По результатам открытого проспективного контролируемого несравнительного исследования препарата Аква Марис® Сенс, содержащего эктоин (ANS01) 2%-ный назальный спрей в терапии персистирующего АР разной степени тяжести у детей и подростков подтверждена его клиническая эффективность и хорошая переносимость. В частности,

показано уменьшение количества эозинофилов и общего балла оценки воспалительных изменений в ринопитограмме; показана положительная динамика объективных признаков аллергического воспаления (отек, отделяемое) по данным передней риноскопии; обнаружено существенное снижение выраженности симптомов АР по шкале TNSS как при объективной оценке наблюдающим аллергологом во время очных визитов периода наблюдения, так и по данным дневника самонаблюдения пациентом и его родителями.

Полученные результаты ожидаемы и прямо следуют из патогенетического, «барьерного» воздействия препарата Аква Марис® Сенс назального спрея, содержащего эктоин (ANS01), на механизм АР как заболевания. Эти данные согласуются с результатами, опубликованными в виде метаанализа в международной научной печати [11].

При проведении более длительных протоколов (3–8 месяцев, пик сезона ОРВИ или весь холодный сезон) можно попытаться оценить влияние добавления препарата Аква Марис® Сенс назальный спрей, содержащего эктоин (ANS01), на общий объем лекарственных средств или частоту вирус-индуцированных обострений персистирующего АР, связанного с бытовой сенсибилизацией.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование барьерных препаратов (в частности, Аква Марис® Сенс) при персистирующем АР у детей как в плановом режиме, так и в качестве средства экстренной профилактики непосредственно перед контактом с причинным аллергеном. Эта рекомендация соответствует и клинической практике, и международным руководствам по ведению АР у детей и подростков [5, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Asher M. I., Montefort S, Björkstén B., Lai C. K., Strachan D. P., Weiland S. K. [et al.]. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*; 2006; 368(9537): 733–43.
2. Nathan R. A. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*; 2007; 28(1): 3–9.
3. Bantz S. K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.*; 2014; 5(2): 24–39.
4. Коростовцев Д. С., Камаев А. В., Паршуткина О. Ю. Факторы риска тяжелой бронхиальной астмы у детей. *Аллергология*; 2005; 1: 3–8.
5. Brozek, Bousquet, Vaena-Cagnani [et al.]. ARIA 2010 revision. *JACI*; 2010; 126: 3: 466–76.
6. Сидорова Т. А., Алфёров В. П., Романюк Ф. П., Орлов А. В.. Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов. *Лечащий врач*; 2011; 10: 69–72.
7. Kim D. K., Rhee C. S., Han D. H., Won T.-B., Kim D.-Y. [et al.]. Treatment of Allergic Rhinitis Is Associated with Improved Attention Performance in Children: The Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids). *PLoS ONE*; 2014; 9(10): e109145. doi:10.1371/journal.pone.0109145.
8. Blaiss M. S. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc.*; 2008; 29: 1–6.
9. Canonica G. W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin. Exp. Immunol.*; 2009; 158 (3): 260–271.
10. Natt R. S., Karkos P. D., Natt D. K., Theochari E. G., Karkanavatos A. Treatment trends in allergic rhinitis and asthma: a British ENT survey. *BMC Ear Nose Throat Disord.*; 2011; 11: 3–7.
11. Eichel A., Bilstein A., Werkhäuser N., Mösges R. Meta-Analysis of the Efficacy of Ectoine Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy*; 2014; 2: 7–19. Doi:10.1155/2014/292545
12. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M. [et al.]. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*; 2013; 68: 1102–1116.



Камаев Андрей Вячеславович – канд. мед. наук, доцент каф. аллергологии и клинической фармакологии факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России. Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Трусова Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, каф. аллергологии и клинической фармакологии факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России. Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

REFERENCES

1. Asher M. I., Montefort S, Björkstén B., Lai C. K., Strachan D. P., Weiland S. K. [et. al.]. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*; 2006; 368(9537): 733–43.
2. Nathan R. A. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*; 2007; 28(1): 3–9.
3. Bantz S. K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J. Clin. Cell. Immunol.*; 2014; 5(2): 24–39.
4. Korostovtsev D. S., Kamaev A. V., Parshutkina O. Yu. Faktory riska tyazhelyy bronkhial'noy astmy u detey [Risk factors for severe asthma in children]. *Allergologiya*; 2005; 1: 3–8. (in Russian)
5. Brozek, Bousquet, Baena-Cagnani [et al.]. ARIA 2010 revision. *JACI*; 2010; 126: 3: 466–76.
6. Sidorova T. A., Alferov V. P., Romanyuk F. P., Orlov A. V.. Klinika i ratsional'naya farmakoterapiya respiratornykh allergozov [Clinic and rational pharmacotherapy of respiratory allergies]. *Lechashchiy vrach*; 2011; 10: 69–72 (in Russian)
7. Kim D. K., Rhee C. S., Han D. H., Won T.-B., Kim D.-Y. [et al.]. Treatment of Allergic Rhinitis Is Associated with Improved Attention Performance in Children: The Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids). *PLoS ONE*; 2014; 9(10): e109145. doi:10.1371/journal.pone.0109145.
8. Blaiss M. S. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc.*; 2008; 29: 1–6.
9. Canonica G. W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin. Exp. Immunol.*; 2009; 158 (3): 260–271.
10. Natt R. S., Karkos P. D., Natt D. K., Theochari E. G., Karkanevatos A. Treatment trends in allergic rhinitis and asthma: a British ENT survey. *BMC Ear Nose Throat Disord.*; 2011; 11: 3–7.
11. Eichel A., Bilstein A., Werkhäuser N., Mösges R. Meta-Analysis of the Efficacy of Ectoine Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy*; 2014; 2: 7–19. Doi:10.1155/2014/292545
12. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M. [et al.]. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*; 2013; 68: 1102–1116.

Kamayev Andrey V. – Candidate of Medical Science, associate professor of the department of allergology and clinical pharmacology of faculty of retraining and additional professional education of St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare. Russia. 194100, St Petersburg, Litovskaya St., 2

Trusova Olga V. – Candidate of Medical Science, the department of allergology and clinical pharmacology of faculty of retraining and additional professional education of St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare, Russia. 194100, St Petersburg, Litovskaya St., 2