

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ С  
КУРСОМ ФПК И ПК**

Д.К.Новиков, П.Д.Новиков, Л.Р.Выхристенко, Н.Д.Титова

# **Аллергические болезни**

Пособие

Библиотека ВГМУ



Витебск, ВГМУ, 2012

УДК 616-001-57.083.32  
ББК 53.11я73  
А 50

УДК 616-001:57.083.32  
ББК 53.11я73  
А 50

Рецензент:

зав. кафедрой клинической микробиологии ВГМУ, доктор  
медицинских наук, профессор И.И.Генералов

**Новиков, Д.К.**

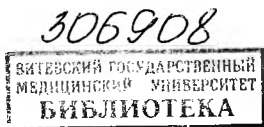
А 50 Аллергические болезни: пособие / Новиков Д.К., Новиков П.Д.,  
Выхристенко Л.Р., Титова Н.Д.– Витебск: ВГМУ, 2012. - 204 с.

ISBN 978-985-466-588-7

В пособии изложены механизмы, принципы диагностики и лечения  
основных аллергических заболеваний. Пособие предназначено для студентов  
медицинских университетов и врачей курсов повышения квалификации.

Утверждено и рекомендовано к изданию центральным учебно-научно-  
методическим советом Витебского государственного медицинского университета  
(пр. №6 от 20 июня 2012 г.)

УДК 616–001:57.083.32  
ББК 53.11я73



© Новиков Д.К., Новиков П.Д.,  
Выхристенко Л.Р., Титова Н.Д., 2012  
© УО «Витебский государственный  
Медицинский университет», 2012

ISBN 978-985-466-588-7

### Список основных сокращений

АГ	Антиген
АТ	Антитело
ИЛ	Интерлейкин
ИТ	Иммунотерапия
ИФА	Иммуноферментный анализ
ММ	Молекулярная масса
ПЧНТ (ГНТ)	Повышенная чувствительность (гиперчувствительность) немедленного типа
ПЧЗТ (ГЗТ)	Повышенная чувствительность (гиперчувствительность) замедленного типа
РБТЛ	Реакция бласттрансформации лимфоцитов
САВ	Специфическая алерговакцинация
СИ	Система иммунитета
СИТ	Специфическая иммунотерапия
Тх	Т-хелпер
ТКР (TCR)	Т-клеточный рецептор
ФНО $\alpha$	Фактор некроза опухоли $\alpha$
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
BCR (BKP)	В-клеточный рецептор
CD	Кластеры дифференцировки
HLA	Система человеческих лейкоцитарных антигенов (большой комплекс антигенов гистосовместимости у животных)
Ig	Иммуноглобулин
АЗ	Аллергические заболевания
АР	Аллергический ринит
БА	Бронхиальная астма
ГКС	Глюкокортикостероиды
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ОФВ <sub>1</sub>	Объем форсированного выдоха в течение первой секунды

## Глава 1. Аллергия и аллергены

### 1.1. Определение аллергии и виды аллергенов

Термин "аллергия" (allos – другой, ergos – действие) применил в 1906 г. К. Пирке, который обозначил этим понятием *приобретенное* изменение специфической реакции организма на антигены: вакцинированный относится к вакцине, сифилитик - к возбудителю сифилиса, туберкулезный больной - к туберкулину, получивший сыворотку - к последней - иначе, чем индивидуум, не встречавшийся с этими агентами. Все, что мы можем о нем сказать - это то, что его реактивность является измененной. Для этого общего понятия измененной реактивности я предлагаю выражение - «аллергия».

Понятие «*атопия*» (от греч. «атопос» - отклоняющийся от нормы, необычный) ввели А. Кока и Р. Кук (1923 г.) для обозначения наследственных клинических форм повышенной чувствительности, обусловленной «реагинами», не-преципитирующими и неагглютинирующими антителами. В настоящее время «*атопическими*» называют аллергические заболевания (АЗ) с наследственной предрасположенностью и IgE-зависимым, немедленным механизмом развития: atopическая бронхиальная астма (БА), atopический дерматит.

П. Портье и Ш. Рише (1902 г.) описали феномен, названный «анафилаксией», который наблюдался после повторных инъекций собакам чужеродных белков шупалец морского анемона (филярий), что приводило их к гибели (клиника анафилактического шока). М. Артюс и М. Бретон (1903 г.) обнаружили, что если кроликам повторно вводить лошадиную сыворотку с интервалом в несколько дней, то в конце концов у них в месте инъекции развивается воспаление с инфильтрацией, отеком и некрозом (феномен Артюса-Сахарова). Было установлено, что эта реакция обусловлена преципитацией антителами антигенов сыворотки. Эти виды аллергии отличаются от atopии.

Однако все перечисленные феномены отражают одно явление – аллергию на антигены-аллергены.

*Аллергия – это специфическая повышенная вторичная иммунная реакция на аллерген, которая сопровождается повреждением тканей.*

При первом контакте с антигеном – будущим аллергеном, развивается обычная иммунная реакция.

*Специфичность* аллергической реакции зависит от появления в организме антител (обычно иммуноглобулинов класса E или, реже, IgG) а также иммунных T-лимфоцитов (T<sub>H</sub> 2 или T<sub>H</sub> 1) к определенному аллергену. Они возникают после первого контакта с антигеном и количество их увеличивается при новых контактах. Основные отличия аллергической реакции от обычной вторичной иммунной реакции – количественные и качественные, обусловленные как накоплением «аллергических» антител (IgE изотипа – от 10 до 1000 нг/мл при аллергии к пыльце), так и медиаторов аллергии.

Аллергия развивается не сразу, а через определенный *период сенсibilизации* - это время с момента первого контакта с антигеном до возникновения способности организма отвечать повышенной аллергической реакцией на новый контакт с ним. Период сенсibilизации длится от нескольких дней (не менее 7) до нескольких месяцев, в течение которых развивается обычная иммунная ре-



акция и появляются IgE-антитела и сенсibilизированные Т- лимфоциты. В результате аллергической реакции выделяется большое количество биологически активных веществ – *медиаторов и цитокинов аллергии*, которые повреждают ткани и обуславливают клинические проявления аллергии – наступает «аллергический прорыв». Ему способствуют вирусные инфекции, выхлопные газы дизельных двигателей, сернистые соединения, курение.

*Наследственная, генетическая предрасположенность* определяет развитие аллергии на конкретный аллерген. Группа генов, ответственных за аллергию, локализуется в 5-й и 11-й хромосомах. Они контролируют синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, т.е. цитокинов, участвующих в аллергических реакциях. У «аллергиков» активность группы «проаллергических» генов повышена, что приводит к избыточной продукции цитокинов воспаления и IgE-антител.

**Аллергены** – это различные вещества, антигены или гаптены, которые при повторном проникновении в сенсibilизированный организм вызывают аллергическую реакцию.

Аллергены вызывают аллергию, присутствуя в очень низких концентрациях (ниже предельно допустимых концентраций вредных веществ в промышленности). Суммарная доза аллергенной пыльцы, полученной больным за период цветения растения, может составлять всего 1 мкг, но вызывает риноконъюнктивит.

Различают *неинфекционные и инфекционные* аллергены.

К **неинфекционным** аллергенам относятся: вещества растений (пыльца – пыльцевая аллергия, плоды – пищевая аллергия); животных и птиц – пищевые аллергены (молоко, яйцо), эпидермальные (шерсть, перо); бытовые аллергены – домашняя пыль (постельные клещи – дерматофагоиды, библиотечная пыль, шерсть домашних животных, синтетические изделия и др.); лекарственные и медикаментозные – практически все лекарства и медикаменты; аллергены насекомых (яды и др.); профессиональные – различные химические вещества (в том числе синтетические изделия), лаки, краски, неорганическая и органическая пыль, аэрозоли веществ.

В группу **бытовых аллергенов** обычно включают домашнюю и библиотечную пыль, перо подушек. Однако состав бытовых аллергенов очень широк и во многом зависит от особенностей каждой конкретной квартиры, ее обстановки, наличия в ней животных, птиц, аквариумных рыб, ковровых изделий, различных химических веществ, увлажнителей и кондиционеров воздуха, способствующих появлению грибов и бактерий.

*Домашняя пыль* - гетерогенная по составу группа аллергенов. В нее входят аллергены постельных *клещей рода дерматофагоидов*, вещества животного (шерсть, эпидермис, аллергены слюны и секретов животных) и синтетического происхождения (предметы обихода), продукты жизнедеятельности и гибели насекомых, бактерий, грибов и др.

Эпидермальные аллергены животных — нередкая составная часть домашней пыли. Они имеют самостоятельное значение и могут быть профессиональными аллергенами. Причиной заболевания служит контакт с животными, содержащимися в квартире (кошки, собаки и др.), или уход за домашними (ко-

ровы, лошади, овцы, кролики и др.) и лабораторными (мыши, крысы) животными. Аллергенами являются шерсть и перхоть животных. Шерсть овцы попадает в домашнюю пыль из ковров, изделий из шерсти, обивки мебели. Более аллергенна перхоть кошек, собак и лошадей.

Перья домашних птиц вызывают аллергию как бытовой аллерген (позолотки, комнатные птицы) и как профессиональный - у рабочих птицефабрик.

Встречается аллергия к волосам и перхоти человека, что наблюдается у парикмахеров.

Мероприятия по элиминации бытовых аллергенов включают регулярную тщательную уборку жилых помещений, удаление мебели, вещей и предметов обихода, содержащих аллергенные вещества, животных, птиц, рыб и др. Аллергенами растительного происхождения могут быть пыльца растений, их семена, листья, стебли и корни, используемые для различных нужд.

**Пыльцевые аллергены** являются причиной поллиноза. Основным аллергеном ранней весной является пыльца деревьев (ольхи, орешника, березы и др.); в начале лета – пыльца злаковых трав (тимopheевка, лисохвост, мятлики, ежа, райграсс и др.); в конце лета – пыльца сорных трав (лебеда, полынь). Составные части растений нередко выступают как пищевые, производственные или бытовые аллергены. Высокоаллергенен фиалковый корень, зеленые водоросли, используемые в косметике и парфюмерной промышленности (пудры, духи, кремы и др.). Сильные аллергены - семена хлопка, льна, клешевины обыкновенной и продукты их переработки, входящие в состав пищевых продуктов, а также применяемые в промышленности масла, краски, чай, линолеум и т. д. Стебли и листья растений содержат ряд веществ (лактонов), вызывающих контактные аллергические реакции (крапивницу, дерматит).

**Латексная аллергия** развивается на белки каучуконосных растений (астма, дерматиты и крапивницы), проявляется как на изделия из латекса (перчатки и др.), так и как перекрестная пищевая аллергия на овощи, фрукты (бананы, авокадо, томаты, картофель).

Но, с другой стороны, растительное сырье, плоды, семена, зерно могут быть загрязнены грибами, насекомыми, экскрементами и шерстью грызунов.

**Химические аллергены** широко распространены в окружающей среде, на производстве и в быту. Это могут быть простые, но высокоактивные вещества, выступающие в роли *гаптенов*, или более сложные макромолекулы, способные индуцировать иммунный ответ. Не являясь полноценными антигенами, гаптены соединяются с биологическими молекулами (белками, аминокислотами и др.) и создают полноценные аллергены. Механизм действия химических соединений включает токсические, аллергические, псевдоаллергические и метаболические эффекты, а также их сочетания.

Существует прямая связь между аллергией к химическим веществам и лекарственной, пищевой, бытовой и даже пыльцевой аллергией. Так, с лекарствами-аллергенами некоторые химические вещества имеют общие химические детерминанты и, следовательно, способны вызывать перекрестные аллергические реакции. Аналогичные реакции могут возникать при употреблении пищи, содержащей пищевые добавки (консерванты, красители и пр.) или примеси

сходных по строению химических соединений. Химические аллергены способны сорбироваться на зернах пыльцы растений и, вместе с ней попадая в дыхательные пути, быть причиной аллергической реакции.

Основным источником химических аллергенов является промышленное производство. Контакт с ними - главная причина профессиональных аллергических заболеваний, круг которых широк и зависит от конкретных условий работы. Рост аллергии к химическим веществам во многом связан и с загрязнением окружающей среды (воздуха, воды, почвы) отходами производства, а также средствами обработки почвы и растений. Многие химические соединения, попадая во внешнюю среду, могут накапливаться в тканях животных и рыб, используемых в пище человека, и таким путем служат источником токсических и аллергических реакций.

Выявлена гиперчувствительность к соединениям серы, многие из которых (бисульфит, метабисульфит, диоксид) широко распространены на производстве и в окружающей среде. В лекарственных средствах применяются консерванты и стабилизаторы (бензоаты и др.), которые вызывают аллергические и псевдоаллергические реакции.

В этиологической значимости АЗ отмечена большая роль медикаментозных аллергенов, особенно у медработников, фармацевтов, рабочих заводов медпрепаратов. Практически любой медикаментозный препарат может быть аллергеном или способен вызывать псевдоаллергические реакции.

**Инсектные аллергены** содержатся в яде, слюне и теле насекомых, поэтому они могут вызывать реакции различными путями. Наиболее распространена аллергия к яду перепончатокрылых (пчел, ос).

**Пищевые аллергены:** молоко, рыба и рыбные продукты, яйца, мясо животных и птиц, злаки, бобовые, орехи, овощи и фрукты. Наряду с аллергическими реакциями на пищу, возможно, развитие псевдоаллергических реакций. Наиболее часто такие реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином (ферментированные сыры, вина, квашеная капуста, ветчина, свиная печень, филе сельди), тирамином (сыры: рокфор, камамбер, чеддер, плавленый и др., пивные дрожжи, маринованная сельдь), гистаминолибераторами.

Причиной развития *алиментарной* аллергии является не сам продукт, а *пищевые добавки* - химические вещества, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета, консерванты, увеличивающие сроки хранения продуктов. Пищевые добавки включают: красители, консерванты, ароматизаторы, эмульгаторы, ферменты, бактериостатические вещества и др. Синтетические пищевые красители тартразин (E-102), понсо 4R (E-124), апельсиновый желтый (E-110), азурин (E-122), индигокармин (E-132), обеспечивающие различное окрашивание продуктов, присутствуют в масле, маргарине, мармеладе, конфетах, колбасах, макаронах, газированных, фруктовых напитках, могут вызывать крапивницы, дерматиты, астму. Нитрит натрия - антиоксидант и антимикробное средство - используется для сохранения красного цвета мясных продуктов. Для консервации пищи применяют глютамат натрия, салицилаты.

**Инфекционными аллергенами** служат бактериальные, грибковые, ви-

русные и паразитарные антигены. Особенность этой группы экзогенных аллергенов заключается в том, что аллергия к ним может возникать как вследствие инфекционного процесса, так и без него, - в результате проникновения в организм сапрофитных форм микробов, спор грибов, их фрагментов. Поэтому сенсибилизация к этой группе аллергенов может быть следствием двух разных процессов: инфекционного, при котором нередко наблюдаются аллергические сыпи, и «чистого», инфекционно-аллергического, иногда близкого атопическому механизму. Различия между ними в том, что инфекционно-зависимые процессы, как правило, обусловлены истинными иммунодефицитными болезнями, тогда как инфекционно-аллергический отражает обычную аллергию.

**Аллергены грибов** широко распространены и являются причиной микотической аллергии. Грибы могут алергизировать организм двумя, путями: 1) в связи с микотическими поражениями кожи и органов, 2) как сапрофиты, наиболее часто при вдыхании их спор или при поступлении в желудочно-кишечный тракт с пищей. Спорами из воздуха чаще сенсибилизируют альтернария, пенициллы, аспергиллы, мукор, ризопус, кандиды. Спор грибов много в воздухе мукомольных (аспергиллы, альтернарии и др.), текстильных (аспергиллы, пенициллиум, фузариум) и кожевенных (мукор, пенициллиум) предприятий.

Бактериальная и грибковая сенсибилизация нередко сочетаются, причем и та и другая проявляются немедленными и замедленными реакциями. Реакции немедленного типа, возможно, чаще индуцируют полисахаридные комплексы грибов, а замедленные - преимущественно белковые аллергены.

Диагностика *грибковой аллергии* основывается на данных анамнеза, клиники и специфического обследования *in vivo* и *in vitro*, для чего используют препараты аллергенов грибов различных видов. Среди атопических заболеваний аллергия к грибам встречается в 10-57% случаев. Для диагностики применяют кожные пробы и лабораторные серологические и клеточные реакции. На аллергены грибов можно выявить кожные реакции немедленные и замедленные (см. ниже), а серологическими методами нередко находят антитела и иммунные комплексы.

Клиника сапрофитной грибковой аллергии разнообразна. Наблюдаются риниты, конъюнктивиты, по проявлениям близкие к поллинозу, БА, аллергические альвеолиты, поражения желудочно-кишечного тракта, дерматиты и др.

**Паразитарные аллергены.** При паразитировании в организме гельминты выделяют вещества, вызывающие аллергические реакции немедленного и замедленного типа. Сенсибилизация организма хозяина зависит от стадии развития паразита, массивности заражения, локализации очага инвазии, частый ее признак - эозинофилия (более 5-10%).

**Аллергены вирусов.** Аллергические реакции развиваются на вирусы, их ферменты и на комплексные антигены — модифицированные вирусом тканевые компоненты. Вирусные инфекции сопровождаются комплементзависимым лизисом и освобождением внутренних вирусных антигенов, участвующих в образовании иммунных комплексов. Вирусы могут индуцировать «дыхательный взрыв» в нейтрофилах, ферменты которых повреждают ткани.

Респираторные вирусные инфекции, грипп часто *предшествуют* аллергическим заболеваниям. Причины развития аллергии на фоне вирусных инфекций различны. Вирусы не только сами индуцируют иммунный ответ, но могут его модифицировать в сторону гиперреактивности. Они нередко действуют как митогены, а при повреждении эпителия способствуют проникновению аллергенов и инфекций и, по-видимому, иногда угнетают активность  $\beta$ -адренергических рецепторов, что особенно важно при развитии бронхоспазма.

**Этиология аллергии.** Существует связь между отдельными видами аллергенов и конкретными заболеваниями. Бытовые аллергены ассоциируются с респираторной аллергией – астмой, ринитами. Однако они же участвуют в патогенезе атопического дерматита. Пищевые аллергены как бы причина гастроэнтеральной патологии, но они могут индуцировать астму; грибковые – задействованы в респираторной и кожной аллергии. Очевидно, что **представители разных видов аллергенов могут быть причиной аллергии в любых «шоковых» органах** – от кожи до легких и сердца. К этим аллергенам возникают разнообразные варианты аллергии: «бытовая», эпидермальная, пищевая, химическая, алиментарная (пищевые добавки), грибковая, паразитарная и другие с преимущественным или сочетанным поражением тех или других тканей и органов. Поэтому нередко наблюдаются комбинированные клинические проявления атопии, такие как – астма – ринит – дерматит, что обозначается как **«атопическая болезнь»**, «атопический синдром», «кожно-респираторный синдром» и пр. Однако причина их одна – наличие генетической предрасположенности и гиперчувствительности к аллергенам, нередко разных видов, диагностическое определение и исключение которых позволяет предупредить развитие заболевания, или осуществить его противорецидивную профилактику.

## 1.2. Виды и типы аллергии

По механизму развития аллергические реакции делятся на два вида: **немедленные аллергические реакции и замедленные аллергические реакции.** Оба вида – результат иммунного аллергического воспаления.

*Немедленные аллергические реакции* зависят от наличия антител различных классов к аллергену, развиваются быстро: от нескольких секунд (анафилактический шок) до 12 часов (крапивница), а чаще всего через 30 минут. Это *повышенная чувствительность немедленного типа (ПЧНТ)* или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). К реакциям немедленного типа относятся анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, антирецепторные, аллергенспецифические гранулоцит- и тромбоцитопосредованные реакции.

Реакции, развивающиеся через 4-12 часов после контакта с аллергеном, называют *отсроченными*, «поздними».

*Замедленные аллергические реакции* развиваются через 24-72 часа и обусловлены взаимодействием аллергена с сенсibilизированными, иммунными Т-лимфоцитами - это *повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ)* или гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

Все аллергические реакции имеют четыре стадии развития: *иммунологическую* (взаимодействие антител или Т-клеток с аллергеном), *патохимическую*,

медиаторную (выделение медиаторов), патофизиологическую (нарушение функций тканей и органов), клиническую (проявление аллергии).

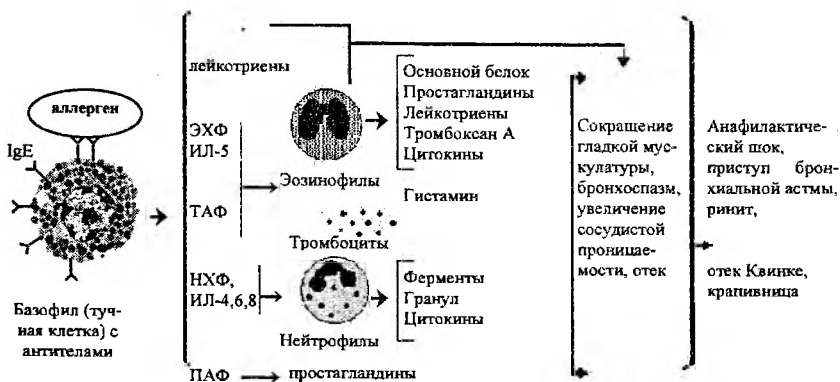
### **Повышенная чувствительность немедленного типа**

**Анафилактические реакции (реагиновые, IgE-зависимые).** У здорового человека в сыворотке крови содержится от 0 до 100 кЕ/л IgE. При аллергических реакциях и гельминтозах количество общего IgE в сыворотке крови обычно увеличивается. Однако более 90% синтезированного в организме IgE секретируется через эпителий слизистых оболочек и удаляется со слюзью. Возможно он участвует в защите слизистых оболочек от инфекций. При глистных инвазиях его количество резко увеличивается (до 1000 кЕ/л).

Антитела IgE класса против различных аллергенов участвуют в аллергических реакциях. Их выявление имеет диагностическое значение.

На этапе *сенсibilизации* под влиянием аллергена образуются IgE-антитела, которые связываются высокоаффинными FcεRI-рецепторами. Их синтез зависит от активации Tх 2, секретирующих ИЛ-4, ИЛ-5 и другие проаллергические цитокины.

Этот рецептор состоит из цепей - α, β и двух γ, из которых α-цепь наиболее поверхностная и непосредственно связывает Fc-фрагмент молекулы IgE. Субъединицы β и γ-цепей ориентированы внутрь клетки и ответственны за передачу сигнала после связывания аллергена молекулой IgE. Для активации рецептора и передачи сигнала внутрь клетки необходимо, чтобы минимум две молекулы IgE, ранее связавшиеся базофилами (тучными клетками), фиксировали своими Fab-фрагментами два эпитопа (детерминанты) аллергена. Это обычно происходит при повторном его попадании в организм (*иммунологическая, специфическая стадия* реакции). Такое взаимодействие аллергена и IgE-антител индуцирует трансмембранный сигнал, который уже в течение минуты активирует базофил через *src*-тирозинкиназы (рис. 1).



**Рис. 1. Анафилактический тип аллергической реакции**

ЭХФ – эозинофильный хемотаксический фактор; ТАФ – тромбоцитарноактивирующий фактор; НХФ – нейтрофилактивирующий фактор; ПАФ – простагландинактивирующий фактор; ИЛ-4, 5, 6, 8-интерлейкины.

Когда наступает *патохимическая*, медиаторная стадия, гранулы базофила передвигаются по направлению к периферии клетки и покидают ее через поры мембраны. Процесс дегрануляции не сопровождается разрушением мембраны и базофил сохраняет свою жизнеспособность. Из гранул базофила освобождаются гистамин, лейкотриены, триптаза, тромбоцитарноактивирующий фактор, серотонин, факторы хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, группа интерлейкинов (ИЛ-4, 5, 6, 8), вовлекающих другие лейкоциты. Эти клетки, в свою очередь, выделяют вторичные медиаторы (*поздняя фаза реакции*). Выделившиеся медиаторы приводят к сокращению гладкой мускулатуры, усилению секреции бронхиальной слизи, увеличению сосудистой проницаемости (*патофизиологическая стадия*). Реакция заканчивается стадией клинических проявлений.

*Поздняя фаза* этой аллергической реакции (через 4 - 12 часов) характеризуется вовлечением в процессе эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. Причем важным этапом является их прилипание к эндотелию и экзоскулярная миграция. Этому предшествует усиление экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии (молекул ICAM-1 и ICAM-2, CD11/CD18, E-селектина и др.).

Клиническая картина реакции I типа может выражаться в виде анафилактического шока, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы и др. (см. главы).

**Цитотоксические реакции.** Эти реакции возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с антигеном или гаптеном, которые связаны с мембраной клетки. Так как антитела взаимодействуют с этими антигенами своими Fab-фрагментами и агрегируются, то их Fc-фрагменты активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень (рис. 2).

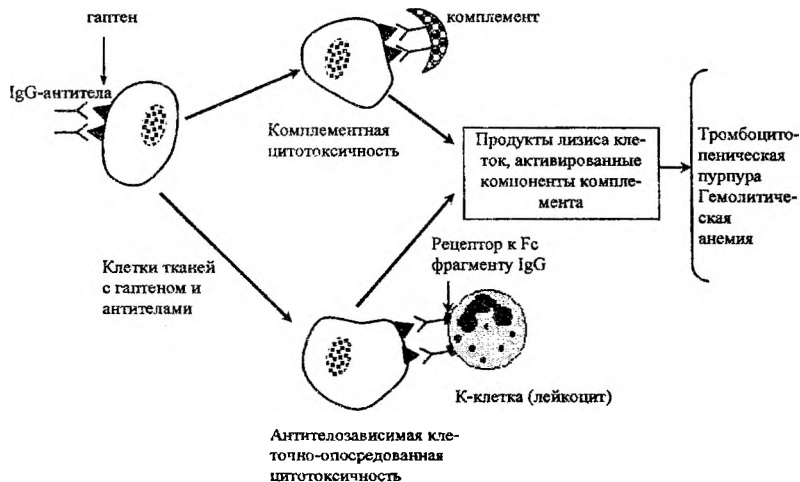


Рис. 2. Цитотоксическая аллергическая реакция

Антигенами – аллергенами могут быть лекарственные препараты, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены, сорбированные или связанные мембранами клеток, а также аутоантигены. Встречаются при многих заболеваниях.

**Иммунокомплексные реакции.** Образование иммунных комплексов антиген-антитело происходит при нормальном иммунном ответе. На эритроцитах имеются C3b-рецепторы (CR1), которые связывают иммунные комплексы с активированным до C3b комплементом. Эритроциты переносят их в селезенку и печень, где они фагоцитируются. Комплемент способствует их растворению и связыванию. Тем не менее, часто образуется много иммунных комплексов с небольшими размерами. Это наблюдается, когда образуются низкоаффинные антитела, в условиях недостатка C3b комплемента, или его интенсивной активации до мембраноатакующего комплекса. В итоге нарушается их фагоцитоз, затрудняется элиминация из организма и активируется комплемент. Комплексы, содержащие IgG и IgM, активируют систему комплемента по классическому пути, а иммунные комплексы, содержащие IgA, могут активировать комплемент по альтернативному пути (рис. 3).

Продукты активации комплемента, анафилатоксины (C3a, C5a) повышают проницаемость сосудов, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани (рис. 3).

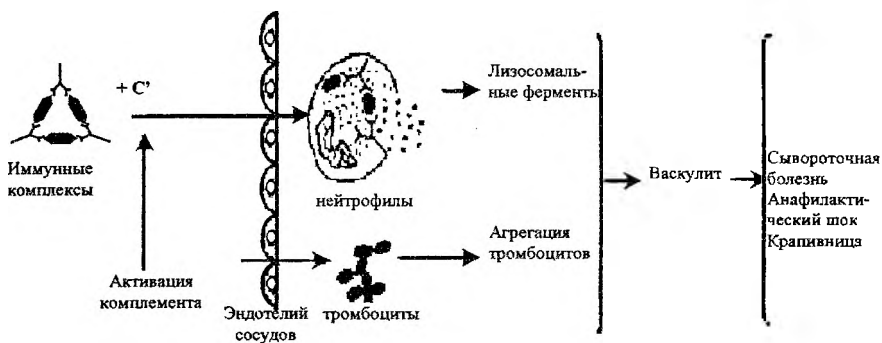


Рис. 3. Иммунокомплексная аллергическая реакция

Y - IgG, IgM-антитела; ● - аллерген

Циркулирующие, нефагоцитированные иммунные комплексы откладываются в тканях, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, вызывают воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются *васкулиты* (воспаление сосудов). В первую очередь повреждаются органы, богатые капиллярами (легкие, почки, кожа), а также соединительная ткань. Помимо васкулитов, после введения чуже-



родных (ксеногенных) антисывороток (лошадиная), некоторых лекарств (ферменты животных, микробов и др.) наблюдается *сывороточная болезнь*.

**Антирецепторные реакции.** В некоторых случаях в организме образуются аутоантитела класса IgG против рецепторов собственных клеток. Такие антитела связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток (усиливают или угнетают, рис. 4). Типичным примером таких реакций является диффузный токсический зоб. В патогенезе данного заболевания ведущую роль играет длительно действующий тиреостимулятор – антитело к рецептору тиреотропного гормона на клетках щитовидной железы. Оно обладает стимулирующим воздействием на тироцит, вызывает гиперпродукцию тироксина и трийодтиронина.



*Рис. 4. Антирецепторная реакция*

**Гранулоцитопосредованные и тромбоцитопосредованные аллерген-специфические реакции.** Они напоминают реакции I типа и возможно являются промежуточными (отсроченными). На любых гранулоцитах (не только базофилах) – нейтрофилах, эозинофилах, а также тромбоцитах, имеются Fc-рецепторы для IgG и IgE. Если IgG и IgE, связавшиеся с гранулоцитом, являются антителами к аллергену, то, взаимодействуя с последним, вызывают активацию или повреждение клеток и выброс из них гранул, ферментов, медиаторов, повреждающих ткани.

#### *Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) - Т-клеточные реакции*

Данная форма гиперчувствительности наблюдается при многих аллергических, аутоиммунных заболеваниях, при реакции отторжения трансплантата и инфекциях. Главную роль в развитии этой формы иммунопатологии играют Т-лимфоциты памяти, несущие специфические рецепторы к антигену, Тх 1 типа и/или CD8<sup>+</sup>-киллеры. Они появляются после первичной реакции (рис. 5). Сенсибилизированные иммунные Тх 1 при повторном взаимодействии с антигеном превращаются в Т-лимфобласты - крупные клетки с большим ядром и цитоплазмой, которые в итоге делятся. В их цитоплазме синтезируются интерлейкины и другие цитокины: ФНО $\beta$  (лимфотоксин), повреждающий клетки, хемотаксический фактор,  $\gamma$ -интерферон, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. CD8<sup>+</sup> Т-киллеры могут

разрушать клетки-мишени, например, зараженные вирусами. В месте воспаления развивается инфильтрация мононуклеарами и другими лейкоцитами, формируется гранулема. Примером служит внутрикожная проба манту с туберкулином, реакция развивается через 24-48-72 часа.

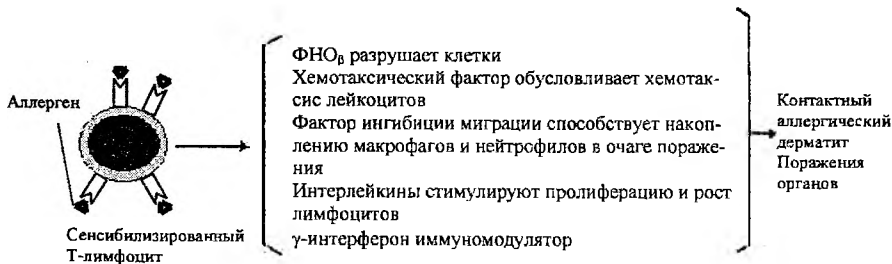


Рис. 5. Аллергическая реакция замедленного типа

### Псевдоаллергические реакции

Эти реакции неспецифические: отсутствует иммунологическая стадия аллергии, нет антител и иммунных Т-клеток. Реакции включаются сразу с патохимической стадии. Они обусловлены выделением медиаторов (гистамина, лейкотриенов, серотонина и др.) из лейкоцитов под влиянием *различных неспецифических воздействий*: физических факторов (холод, физическая нагрузка), продуктов бактерий, их токсинов, химических и токсических веществ, психоэмоциональных факторов. Типичный пример этих реакций – *холодовая крапивница*. У людей с повышенной чувствительностью к этому фактору охлаждение вызывает гиперемию и отек кожи открытых участков тела. Выделившиеся медиаторы вызывают повреждение клеток и тканей, такие же по клинике как АЗ.

Эти же реакции могут возникнуть в результате *активации комплемента* по альтернативному пути, что происходит при многократных внутривенных инъекциях больным кровезамещающих жидкостей, некоторых лекарств.

### Особенности аллергических заболеваний

Основной чертой экзогенных аллергических заболеваний (табл. 1) является повышенная чувствительность к аллергенам экзогенного (неинфекционного и инфекционного) происхождения.

Отмечается рост частоты аллергических заболеваний. Они встречаются у 25-45% людей. Им свойственны общие признаки и механизмы возникновения и развития:

- 1) *генетическая, наследственная предрасположенность* к атопическим реакциям у больного и кровных родственников;
- 2) *наличие экзогенных индукторов-аллергенов*, исключение контакта с которыми (удаление, элиминация) обычно ведет к частичному или полному выздоровлению;
- 3) *гиперергический характер* иммунных (немедленных или замедленных) реакций на аллергены;

4) возможность и эффективность специфической иммунотерапии - десенсибилизации (гипосенсибилизации, аллерговакцинации) экзогенными аллергенами.

Таблица 1. Экзогенные аллергические заболевания

Нозологическая форма или вид аллергии	Локализация воспалительных поражений органов и тканей	Основные аллергены (индукторы)
Бронхиальная астма: а) атопическая форма	Легкие и бронхи	Домашняя и библиотечная пыль, шерсть собак, кошек
б) инфекционно-аллергическая	Легкие и бронхи	Бактериальные, грибковые, вирусные
Аллергические риниты и конъюнктивиты	Слизистые оболочки	Пыльца растений, домашняя пыль
Поллиноз (пыльцевая аллергия)	Слизистые оболочки носа, верхних дыхательных путей, конъюнктивы	Пыльца растений, домашняя пыль, клещи
Лекарственная аллергия	Кожа, слизистые оболочки, внутренние органы	Лекарственные вещества, медикаменты
Пищевая аллергия	Желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, кожа, легкие и другие органы	Молоко, яйца, рыба и др., пищевые красители (E102 и др.), консерванты (E220-222 и др.)
Анафилактический шок	Сердечно-сосудистая система и др.	Вакцины, сыворотки, пищевые аллергены, лекарства, яд пчел, ос
Крапивница и отек Квинке	Кожа, слизистые оболочки	Пищевые, лекарственные, химические вещества
Аллергические дерматиты	Кожа, слизистые оболочки	Бытовые химические вещества, лекарства, латекс
Инсектная аллергия	Общие и кожные реакции	Аллергены яда и тела насекомых
Сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром	Органы и ткани (сосуды, серозные оболочки, кожа)	Вакцины, сыворотки, лекарства
Аллергические миокардиты	Миокард	Бактериальные, вирусные, лекарства

Главным патогенетическим механизмом данной группы заболевания является повышенная иммунологическая реактивность (гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов системы иммунитета (СИ): антител определенных классов (нередко IgE), сенсibilизированных лимфоцитов, интерлейкинов и медиаторов, выделяемых лейкоцитами.

Для аллергических заболеваний характерна *циклическость* течения: периоды относительной или полной ремиссии сменяются регулярными обострениями. Это во многих случаях обусловлено контактами с соответствующими индукторами заболевания – аллергенами.

## Глава 2. Диагностика аллергии

В процессе диагностики аллергии необходимо определить, является ли заболевание аллергическим, установить природу действующего аллергена и механизм развивающейся реакции.

На первом этапе по существу приходится решать дифференциально-диагностические задачи между аллергией и аутоиммунными, инфекционными и паразитарными заболеваниями, в основе которых лежат тоже гиперергические реакции. На втором этапе (а иногда одновременно), когда установлен аллергический характер заболевания, выясняют его связь с определенным аллергеном, вид и механизм аллергии.

### *Диагностические критерии аллергии:*

1. Наличие характерных анамнеза и клинических проявлений.
2. Пароксизмальное, приступообразное течение и быстро наступающая ремиссия при элиминации лекарств; наоборот, резкое обострение в случае повторного их применения.
3. Эозинофилия крови, мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений.
4. Наследственная предрасположенность к аллергии – атопия.
5. Характерные повреждения ткани при местном аллергическом процессе.
6. Положительные кожные аллергические пробы со специфическим аллергеном.
7. Наличие специфических IgE-антител в значительном количестве в сыворотке крови и секретах, IgG антител. Обнаружение пассивно sensibilizированных тучных клеток, базофилов и других лейкоцитов (нейтрофилов).
8. Выявление аллергенспецифических Т-лимфоцитов (особенно при ПЧЗТ).
9. Эффективность неспецифической антиаллергической терапии и десенсибилизации аллергеном.

### *Для диагностики аллергии используются:*

- анализ аллергологического анамнеза болезни и жизни
- физикальное обследование пациента
- аллергологические тесты:
  - лабораторные
  - кожные, провокационные, элиминационные
- дополнительные методы (инструментальные, лабораторные).

### *Аллергологический анамнез*

Важнейшим методом диагностики является сбор аллергологического анамнеза, который, хотя и включает элементы общего анамнеза, имеет ряд особенностей. Используют опрос больного и (или) специальные анкеты. Основная задача сбора алергоанамнеза – *выяснить связь* заболевания с наследственной предрасположенностью и действием аллергена.

*Жалобы* больного при аллергии могут быть весьма разнообразными и зависят от локализации поражений (кожа, верхние дыхательные пути, кишечник,

внутренние органы). Если жалоб несколько, важно установить связь между ними.

Выясняют следующее:

1. Наследственную предрасположенность: наличие аллергических заболеваний (БА, крапивницы, поллинозов, дерматитов и др.) у кровных родственников (отца и матери, а также их родственников, братьев, сестер, детей и внуков пациента).

2. Перенесенные ранее АЗ, перечислить какие и когда (шок, сыпь, реакции на пищу, лекарства, сыворотки, вакцины, укусы насекомых и др.).

3. Влияние окружающей среды на течение заболевания: а) климата, погоды и физических факторов (охлаждение, перегревание, облучение и др.); б) сезонности (лето, зима, осень, весна – точное время); в) местонахождения (дома, на работе, на улице, в лесу, поле); г) времени суток (днем, ночью, утром).

4. Влияние бытовых факторов: а) жилища (наличие сырости в деревянном, каменном доме; контакта с животными, птицами, кормом для рыб и др.; коврами, одеждой, постелью, перьевыми подушками, мягкой мебелью, книгами, газетами); б) косметических и стиральных веществ и средств от насекомых.

5. Связь обострений: а) с другими заболеваниями – простудными (ангинами, ринитами, бронхитами, пневмониями), заболеваниями желудка, кишечника, печени, почек, сердца и других органов, туберкулезом, сахарным диабетом и др.); б) с менструацией, беременностью, послеродовым периодом; в) с вредными привычками (курение, употребление алкоголя, наркотиков).

6. Влияние условий работы: наличие профессиональных вредностей (жидких, газообразных, пыли, смол и др.).

7. Связь заболевания с приемом определенной пищи (молока, яиц, рыбы, citrusовых, напитков и др.) или лекарств (антибиотиков, витаминов, сывороток и др.).

8. Улучшение или ухудшение течения заболевания от применявшейся терапии (антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, иммунотерапии и др.).

9. Возможность улучшения при элиминации аллергенов (во время отпуска, командировки, в гостях, дома, на работе и др.).

Выводы:

- анамнез отягощен и есть связь заболевания с аллергенами;
- анамнез отягощен, но связь не выявляется (необходимо специфическое обследование);
- анамнез не отягощен и нет влияния аллергенов (в аллергологическом обследовании не нуждается).

*Личный анамнез* включает оценку особенностей индивидуального развития пациента с детских лет, наличие перенесенных аллергических, инфекционных и других заболеваний, вредных привычек. Историю настоящего заболевания изучают в хронологическом порядке от момента его появления.

*Семейный анамнез* позволяет определить связь заболевания с наследственной предрасположенностью, наличием аллергических заболеваний у кровных родственников, на что указывают от 40 до 80% больных.

306908

При сборе лекарственного анамнеза обращают особое внимание на переносимость лекарств и возможные источники сенсибилизации к ним с учетом того, что могут быть скрытые контакты. Необходимо выяснить:

1. Лечился ли больной ранее какими-либо препаратами, были ли на них реакции и как они проявлялись: применялись лекарства (перорально, подкожно, внутривенно); были ли многократные курсы; возникали ли реакции на мази и капли; вводились ли вакцины и сыворотки, были ли на них отрицательные реакции; в чем они выражались; нет ли связи между непереносимостью разных лекарств, вакцины и яиц и т. д.; имеются (имелись) грибковые заболевания и нет ли связи с непереносимостью антибиотиков.

2. Имеется ли профессиональный контакт с медикаментами и какими, возникали ли ранее на них аллергические реакции, обостряются ли они на работе и уменьшаются вне ее, усиливаются ли симптомы других заболеваний.

3. Имеется ли наличие и связь с другими видами аллергии (пищевой, химической, бытовой или профессиональной аллергии, поллиноза, БА и др.).

Заключение: если в анамнезе имеются четкие указания (или записи в истории болезни) на аллергию к препарату, то его и лекарства, имеющие перекрестно реагирующие общие детерминанты, больному вводить нельзя и ставить провокационные тесты (кожные и др.) с этим препаратом не рекомендуется. Перед назначением лечения такому больному необходимо проведение специфического лабораторного обследования. Оно крайне необходимо, если анамнез неясен (больной не помнит, на какой лекарственный препарат был шок) или его невозможно собрать (бессознательное состояние).

*Физикальное обследование* больного проводится согласно общепринятым правилам.

#### *Аллергологическое обследование*

Используются два вида методов: 1) лабораторные, 2) провокационные тесты на больном (кожные, назальные, ингаляционные, конъюнктивальные, подъязычные, пероральные, экспозиционные).

При оценке обследования больного всегда следует помнить, что при положительном лабораторном и/или провокационном тесте у больного возможна системная реакция на испытываемый аллерген. В случае отрицательных тестов (особенно, если ставится один) возможность такой реакции не исключается.

#### *Лабораторные методы диагностики аллергии*

*Аллергенспецифические лабораторные методы диагностики аллергии* должны предшествовать проведению тестов на больном. Они направлены на:

- выявление свободных антител в сыворотке крови и секретах;
- обнаружение антител, связанных с лейкоцитами (базофилами, нейтрофилами, тромбоцитами и др.);
- определение Т-лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену.

*Тесты выявления IgE-антител* используют для диагностики аллергии: используются антитела или аллергены, меченные изотопом, флуоресцином или

ферментом. Среди таких методов наиболее распространен *иммуноферментный анализ (ИФА)*.

*Непрямой тест дегрануляции базофилов* (Шелли) и тучных клеток (Шварца) – метод выявления антител класса IgE. Принцип реакции заключается в том, что базофилы и тучные клетки способны связывать Fc<sub>ε</sub>-фрагменты IgE-антител сыворотки крови больного своими Fc-рецепторами. Таким пассивным путем они сенсибилизируются к аллергенам, добавление которых вызывает дегрануляцию.

**Определение антител, связанных с лейкоцитами и тромбоцитами.** На поверхности всех лейкоцитов имеются Fc-рецепторы, которые связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных классов, в том числе обладающие специфичностью антител. Лейкоциты с помощью этих антител могут специфично взаимодействовать с антигенами-аллергенами. На выявлении этих классов антител основано несколько видов реакций.

*Прямой тест дегрануляции базофилов* основан на дегрануляции базофилов больных аллергией, сенсибилизированных антителами класса IgE под влиянием специфического аллергена.

*Реакция аллергенспецифического повреждения гранулоцитов.* Гранулоциты больных с аллергией связывают антитела и при добавлении соответствующего аллергена повреждаются, вплоть до полного лизиса. Повреждение клеток оценивают по окраске 0,1% раствором трипанового синего, не окрашивающего живые клетки.

*Тест угнетения аллергеном люминол-зависимой хемолюминесценции сенсибилизированных лейкоцитов* по существу основан на их повреждении.

*Реакция выброса миелопероксидазы из лейкоцитов.* Под влиянием аллергена из сенсибилизированных лейкоцитов выделяется миелопероксидаза (дегрануляция). В надосадочной жидкости лейкоцитов определяют ее активность после добавления перекиси водорода и ортофенилендиамина. Измеряют степень окраски.

*Сенсибилизацию Т-клеток* выявляют: 1) по выделению ими цитокинов (медиаторов ПЧЗТ) в реакциях подавления (ингибиции) миграции лейкоцитов, угнетения прилипаемости лейкоцитов; 2) по изменению Т-активного розеткообразования; 3) по усилению пролиферации Т-клеток под влиянием аллергенов – реакция бласт-трансформации с морфологическим учетом бластов или по увеличению включения медленного <sup>3</sup>H-тимидина в их ДНК и в других тестах, или по усилению экспрессии молекул активации – CD25 и других.

### *Тесты in vivo*

**Показанием** для проведения кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на причинную роль того или иного аллергена или группы аллергенов в развитии заболевания.

**Противопоказанием** для проведения кожных тестов является обострение различных заболеваний.

**Информативность** кожных тестов зависит от многих факторов, влияющих на реактивность кожи и соблюдения правильной техники проведения тестирования.

### *Правила постановки кожных проб:*

- Пробы проводятся специально обученным персоналом в кабинетах, оборудованных средствами оказания неотложной помощи в случае возникновения осложнений.
- Постановка проб возможна не ранее 1-2-х недель после острой аллергической реакции, так как в этот период пробы могут оказаться малоинформативными.
- Постановка кожных проб после взятия крови для лабораторного исследования, так как иначе возможна десенсибилизация лейкоцитов.
- Пробы не ставятся с веществами, на которые были шоковые реакции.
- До проведения проб необходимо воздержаться (на 4 и более суток) от приема антигистаминных препаратов, седативных средств, стероидных гормонов, бронхолитиков, так как перечисленные препараты снижают кожную чувствительность.
- Адекватный выбор вида кожной пробы и правильная последовательность их применения — от менее чувствительной, но более безопасной (апликационной, капельной, prick-теста, скарификационной пробы), к более чувствительной и опасной (внутрикожной).
- Кожные пробы ставят с растворами стандартных серийных водно-солевых экстрактов аллергенов, содержащих 10 000 PNU в 1 мл (стандартизация аллергена производится в единицах PNU – protein nitrogen unit; одна единица PNU равна 0,00001 мг белкового азота). Можно их ставить с лекарствами в концентрациях меньше терапевтических в 10-1000 раз. Всегда необходим положительный контроль (раствор гистамина) и отрицательный контроль (растворитель вещества).
- Тестирование выполняется на коже внутренней поверхности предплечий, отступив на 5 см от лучезапястного сустава. При аллергических заболеваниях кожи в указанной области, пробы иногда ставят на участках, не затронутых повреждением (спине, животе, бедре).
- Оценку проб проводят через 20 минут (при IgE-опосредованных немедленных реакциях), и через 24, 48 и 72 часа (при замедленной гиперчувствительности). Результат реакции учитывается с помощью 4-х балльной шкалы оценок.

### *Техника постановки кожных тестов*

При постановке *скарификационной пробы* на кожу сгибательной поверхности предплечья на расстоянии 2,5-4 см наносят капли различных аллергенов с помощью разных шприцев, а также их растворитель (контроль отрицательной реакции) и 0,01% раствор гистамина (контроль положительной реакции). Через нанесенные капли отдельными для каждой пробы стерильными скарификаторами производят две параллельные поверхностные царапины длиной по 5 мм с промежутком между ними 3 мм так, чтобы не повредить сосуды кожи и не вызвать кровотечения. Реакции учитывают через 20 мин в сравнении с контролем. Проба с растворителем должна быть отрицательной, а с гистамином и аллергенами — положительной в различной степени: - отрицательная,  $\pm$  сомнительная



(гиперемия), + слабopоложительная (волдырь 2-3 мм, заметен только при натягивании кожи, гиперемия), ++ положительная (волдырь 4-5 мм, заметен без натягивания кожи, гиперемия), +++ резко положительная (волдырь 6-10 мм, гиперемия или волдырь 6-10 мм с псевдоподиями), ++++ очень резко положительная (волдырь более 10 мм гиперемия или волдырь более 10 мм с псевдоподиями).

*Проба уколом (prick-тест)* — стандартный и достаточно чувствительный метод определения сенсибилизации кожи к аллергенам. Принцип метода заключается в уколе кожи на глубину около 1 мм (чтобы не было кровотечения) через каплю аллергена (контроль — растворитель и 0,1 % раствор гистамина) специальным prick-ланцетом.

*Внутрикожные пробы* показаны, когда поставленные аппликационные или скарификационные реакции отрицательны. Они применяются первыми при предполагаемой слабой сенсибилизации или использовании видов аллергенов (бактериальные, грибковые, аллергены), а также с лекарствами, не вызывающих или индуцирующих слабые скарификационные реакции. После обработки кожи внутренней поверхности предплечья (спины, живота) 70° спиртом или эфиром вводят разными шприцами внутрикожно 0,02 мм аллергена (папула 2 мм), его растворителя (разводящей жидкости) и 0,01% раствор гистамина. Немедленные реакции регистрируют через 20-30 мин, отсроченные - через 6-12 ч, а замедленные - через 24-48 ч (табл. 2).

Таблица 2. Оценка внутрикожных тестов

Реакция	Результат	Реакция кожи через 20 минут	Реакция замедленного типа через 24-48 ч
Отрицательная	-	Реакция кожи такая же, как в контроле	Реакция кожи такая же, как в контроле
Сомнительная	±	В месте пробы гиперемия	В месте пробы волдырь рассасывается медленнее, чем в контроле
Слабopоложительная	+	Волдырь 4-8 мм, окруженный гиперемией	Гиперемия, инфильтрат диаметром 5-10 мм
Положительная	++	Волдырь 9-15 мм, окруженный гиперемией	Гиперемия, инфильтрат диаметром 11-15 мм
Резко положительная	+++	Волдырь 16-20 мм с псевдоподиями, окруженный гиперемией	Гиперемия, инфильтрат диаметром 16-20 мм с псевдоподиями, лимфангоитом, окруженный гиперемией
Очень резко положительная	++++	Волдырь более 20 мм с псевдоподиями, окруженный гиперемией	Гиперемия, инфильтрат диаметром более 20 мм с псевдоподиями, лимфангоитом, волдырями по периферии и яркой гиперемией

*Аппликационные тесты (patch-тест)* применяют для выявления гиперчувствительности замедленного типа (при аллергическом контактном дерматите, фотодерматите). Тестируемое вещество в соответствующем разведении (уточняется по специальным таблицам) наносят на обработанную спиртом кожу, покрывают марлевым или ватным тампоном, сверху компрессной бумагой или

водонепроницаемой пленкой и фиксируют пластырем (при латексной аллергии – бинтом). Тестируемое вещество оставляют на 48 часов, после чего производят оценку пробы. При более раннем появлении каких-либо неприятных ощущений у больного и реакции со стороны кожи тестируемое вещество немедленно снимают с кожи. Учет реакции желательнее проводить через 1-4 часа после прекращения теста с целью исключения ложноположительных реакций.

**Провокационные тесты** с аллергенами используют только в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования.

*Назальный тест* применяют для диагностики аллергического ринита. Используются следующие варианты назального теста.

В сложных диагностических случаях возможно проведение *ингаляционных провокационных тестов* больным с патологией органов дыхания.

С целью выявления неспецифической гиперреактивности бронхов проводят бронхоконстрикторные ингаляционные тесты с метахолином (ацетилхолином), гистамином, гипо- и гипертоническими растворами натрия хлорида, вдыханием холодного или сухого воздуха, тест с физической нагрузкой. Признак бронхиальной гиперреактивности – снижение функции легких (ОФВ<sub>1</sub> на 15-20% и более от исходного уровня) после ингаляции тестируемых растворов в таких концентрациях, которые в норме не вызывают изменений бронхиальной проходимости.

*Подъязычный тест* проводят с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами. Предварительно у больного определяют уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений, проводят оценку состояния дыхательных путей, осматривают слизистую оболочку полости рта. Лекарственный препарат в дозе 1/8 (1/4) часть таблетки или 2-3 капли раствора препарата (пищевого продукта) в разведении 1:10 помещают под язык. После 5-15 минутной экспозиции препарат удаляется из полости рта, после чего производится повторный осмотр и контроль изучаемых параметров. Тест считают положительным при появлении местной (гиперемия, отек слизистой оболочки, зуд) или системной реакции (кожный зуд, высыпания, кашель, затруднение дыхания, снижение артериального давления и др.). Динамическое наблюдение за больным осуществляют в течение суток.

*Пероральный провокационный тест* используется для диагностики пищевой и лекарственной аллергии. Тестирование могут проводить открытым, слепым или двойным слепым плацебоконтролируемым методом. Тест считают положительным при появлении объективных и субъективных симптомов (тошнота, рвота, диарея, зуд слизистых оболочек, бронхоспазм, ринорея и др.). При отсутствии объективных симптомов учитываются характерные жалобы больного, если они возникают в плацебоконтролируемом тесте как минимум дважды на один и тот же аллерген.

Для диагностики различных форм неаллергической крапивницы (физической, холинергической) применяются следующие провокационные тесты: *холодовой, тепловой, со жгутом, облучение кожи светом разной длины, с дозированной физической нагрузкой, алергометрическое титрование ацетилхолином, гистамином* и др.

### Глава 3. Принципы лечения аллергических заболеваний

Лечение отличается в период *ремиссии* и в период *обострения*. В острый период аллергического заболевания оно направлено на ликвидацию клинических проявлений, предотвращение прогрессирования процесса. Так как состояние больного может быть тяжелым, а часто - угрожаемым жизни, то используется комплекс средств *неотложной терапии*. Это неспецифические патогенетические и симптоматические препараты, которые призваны подавить аллергическую реакцию и восстановить нарушенные функции органов и систем.

Уже в острый период имеет большое значение *элиминационная терапия* - удаление индуктора аллергической реакции. Исключение контакта больного с различными аллергенами: бытовыми, пищевыми, лекарственными, химическими и др., от которых зависит поддержание патологического процесса, - позволяет быстро улучшить его состояние, достичь ремиссии. От полноты элиминации зависит как эффективность терапии в острый период, так и противоречивая профилактика.

Вкладом в этот элиминационный подход лечения служит применение диетотерапии при всех аллергических заболеваниях. При пищевой аллергии это специальные *элиминационные диеты*, при остальных видах аллергии - общая *гипоаллергенная диета* с ограничением соленой, кислой, богатой углеводами пищи, с исключением специй и приправ, раздражающих слизистую, копченостей, алкогольных напитков. Ее цель - уменьшить влияние факторов, способствующих или индуцирующих аллергические и псевдоаллергические реакции.

В период *ремиссии* аллергического заболевания основной задачей является предотвращение его рецидива, т.е. профилактика данного заболевания. Если аллерген нельзя исключить, проводят алерговакцинацию (иммунотерапию) этим аллергеном.

Основные принципы лечения аллергических заболеваний:

- элиминация аллергенов и уменьшение контакта с неблагоприятными факторами окружающей среды
- рациональная фармакотерапия в период обострения
- проведение специфической алерговакцинации вне периода обострения
- обучение пациентов.

#### 3.1. Элиминация аллергенов

Большинство исследований по контролю эффективности элиминации продемонстрировало, что тяжесть аллергического заболевания напрямую связана с концентрацией аллергена в окружающей среде. Устранение аллергенов или снижение их концентрации в окружающей пациента среде облегчает течение заболевания и предупреждает его прогрессирование.

Следует помнить, что элиминация, как единственный метод лечения и профилактики аллергических заболеваний, может не обеспечить в достаточной степени контроль над симптомами заболеваний. Меры, направленные на уменьшение контакта с аллергеном, должны проводиться до или совместно с медикаментозным лечением.

В зависимости от вида аллергена, вызывающего симптомы АЗ, элиминационные мероприятия различаются.

*Мероприятия по уменьшению контакта с пыльцевыми аллергенами*

- На период цветения по возможности выезжать в другую климатическую зону.
- Максимально ограничить контакт с пылью растений: избегать регионов, где в воздухе может содержаться большое количество пыльцы (поле, дача, лес и т.д.), использовать очиститель воздуха, носить защитные очки, одежду с длинными рукавами и, придя домой, принять душ.
- Соблюдать диету с исключением продуктов, способных вызвать пищевую перекрестную аллергическую реакцию. При аллергии к пыльце деревьев исключить: орехи, яблоки, косточковые плоды (вишню, черешню, сливу и т.д.), морковь, березовый сок. При аллергии к пыльце злаковых трав ограничить хлебобулочные и кондитерские изделия, каши (кроме гречневой, саго). При аллергии к пыльце сорных трав исключить семечки подсолнечника, подсолнечное масло и продукты, его содержащие (майонез, горчицу, халву), ограничить прием дынь, арбузов, огурцов.
- Мониторинговое и прогнозирование сезонов цветения растений.
- Исключить применение лекарственных препаратов и косметических средств, содержащих экстракты растений.
- Не рекомендовано в сезон поллиноза растений проведение профилактических прививок, плановых оперативных вмешательств.

*Мероприятия по уменьшению концентрации аллергенов домашней пыли и плесневых грибов*

- Использование моющих пылесосов с фильтром для мельчайших частиц или пылесосов с бумажным фильтром, ежедневное проведение влажной уборки.
- При низкой влажности (5-20%) рекомендуется использовать увлажнители воздуха. Относительная влажность воздуха должна быть 30-50%.
- Использование очистителей воздуха для удаления воздушных аллергенов и поллютантов, желательно с двумя или тремя типами фильтров.
- Использование подушки и одеяла из специального синтетического материала, позволяющего стирать их при высокой температуре (60°C и выше) не реже 1 раза в 3 месяца.
- Применение противоаллергенных чехлов для матрасов, одеял и подушек с застежкой «молния» (стирка не реже 1 раза в 6-12 месяцев). Следует использовать хлопчатобумажные простыни или простыни из дакрона, проветривать и просушивать белье на солнце, выносить на мороз.
- Следует убрать ковры, ковровое покрытие, мягкую мебель, игрушки, декоративные подушки и т.д. Возможно использование синтетических, легко моющихся ковров. Мебель может быть деревянной, металлической с пластиковым, виниловым или кожаным покрытием. На окнах должны быть жалюзи или легко стирающиеся хлопчатобумажные шторы.
- Применение химических средств (акарицидов), уничтожающих клещей.

- Хранение одежды в закрытом шкафу, желательно в чемоданах, чтобы вещи не запыхтели.
- При наличии грибка на стенах помещения следует принять меры к улучшению условий проживания (обработать противогрибковыми препаратами стены, осушить подвал и т.д.).
- Рекомендуется санировать пораженные грибковой инфекцией ногти, кожу и слизистые оболочки.
- При сенсibilизации к грибковым аллергенам необходимо исключить из питания следующие продукты: сыр, кефир, йогурт, виноград, сухофрукты, квашеную капусту, соленые огурцы и помидоры, изделия из дрожжевого теста, квас, пиво, сухое вино, шампанское. Все фрукты очищать от кожицы.
- Не рекомендовано проводить уборку в квартире самим пациентам. Входить в комнату желательно не раньше, чем через 2 часа после завершения уборки. Если контакт с аллергеном неизбежен, следует надеть маску на время уборки.
- Не рекомендуется держать в доме животных.
- В комнате не должно быть мягкой мебели, массивных штор, открытых книжных полок и книг и др. предметов, накапливающих пыль.
- Не следует разводить домашние цветы, поскольку на них обитают грибы, собирается пыль.
- Не следует держать аквариумы, если для кормления рыб будет использоваться сухой корм, являющийся сильнейшим аллергеном.
- Не следует пользоваться освежителями воздуха, нафталином и аэрозольными инсектицидами.
- В доме больного нельзя курить.
- Не рекомендуется находиться в сырых, плохо проветриваемых помещениях с плесенью на стенах, сырым подвалом, теплицах, контактировать с прелым скошенным сеном, находиться в лесу с опавшей влажной листвой, работать с землей на даче.
- Не принимать антибиотики пенициллинового ряда.
- Не рекомендуется проводить отдых в районах с субтропическим климатом.

Мероприятия, направленные на уменьшение аллергенного влияния существенно повышают качество жизни пациента.

Радикальное устранение аллергенов шерсти и частиц эпидермиса, слюны животных достигается после удаления животного из дома. Эффект от элиминации может полностью проявиться лишь через недели и месяцы при проведении регулярных уборок помещения.

### *Элиминация пищевых аллергенов*

Основной метод лечения при аллергических реакциях на пищу – назначение *элиминационной диеты*, при которой исключаются из рациона продукты, вызывающих аллергию и перекрестные реакции. Элиминационная диета, как правило, назначается на срок не менее 2-х лет, по истечении которого возмож-

но развитие иммунологической толерантности и, следовательно, возобновление употребления продукта. Рекомендовано осторожное постепенное увеличение количества употребляемого продукта. Такая тактика оправдана при развитии пищевой аллергии в детском возрасте. В то же время при системных аллергических реакциях в анамнезе повторно вводить продукт в рацион не рекомендуется. То же касается подростков и взрослых, пищевая аллергия у которых сохраняется на протяжении всей жизни.

**Гипоаллергенная диета** направлена на устранение из рациона наиболее аллергенных продуктов, что позволяет снизить антигенную нагрузку на организм в период обострения аллергического заболевания. Использование гипоаллергенной диеты предупреждает расширение спектра аллергенов, на которые реагирует больной, то есть является эффективным методом профилактики поллисенсibilизации.

**Необходимо исключить:** соленое, кислое, сладкое, горечи, жареное. Обычно исключают: пресное молоко, сыры, рыбу и морепродукты (морскую и пресноводную рыбу, экстрактивные рыбные бульоны, крабы, креветки, икру и др.), птицу (курица, гусь, индейка и др.), крепкие мясные бульоны, яйца, грибы, томаты, баклажаны, перец, редис, цитрусовые и экзотические фрукты (киви, ананасы, бананы, манго и др.), орехи, мед, шоколад, кофе, какао, кондитерские изделия, специи, пиво и алкоголь. Также исключают консервы, копчености, пряности и другие продукты, содержащие пищевые добавки и консерванты. Однако элиминационная диета зависит от результатов обследования.

**В пищу можно употреблять:** отварное мясо (нежирная говядина), супы крупяные и овощные на вторичном говяжьем бульоне и вегетарианские), молочно-кислые продукты, каши (гречневая, рисовая, геркулес), картофель отварной, масло (сливочное, оливковое, подсолнечное), яблоки печеные, арбуз, компоты из свежих фруктов и сухофруктов, чай, сахар, белый несдобный хлеб.

### **Обучение больных**

Большое значение для эффективности терапии и профилактики рецидивов АЗ имеет обучение пациента. Формы обучения: «астма-школь», беседы, письменные рекомендации, план действий при различных обстоятельствах и др. Важная роль в комплексе профилактических мер отводится сотрудничеству между пациентом и лечащим врачом. Это касается, прежде всего, обучения их контролю течения заболевания, предупреждения обострений и их своевременному лечению, а также детальному информированию о причинах болезни, механизмах развития, факторах риска и прогнозе болезни, а также современных методах лечения и профилактики. Критерием эффективности такой программы активного наблюдения является снижение числа рецидивов, удлинение межрецидивных периодов и достижение стойкой ремиссии в группах активного наблюдения.

### **3.2. Специфическая и неспецифическая иммунотерапия**

Лечение в период ремиссии АЗ включает *специфическую и неспецифическую иммунотерапию*.

Наиболее эффективным методом лечения atopических заболеваний является специфическая иммунотерапия аллергенами – алерговакцинация, имеющая ряд преимуществ перед фармакотерапией. **Специфическая алерговакцинация (САВ)** основана на введении в организм больного возрастающих доз алергена, к которому установлена повышенная чувствительность, приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов заболевания. После прекращения лечения длительно сохраняется эффект ремиссии, предупреждаются прогрессирование заболевания и расширение спектра алергенов, к которым может развиться сенсibilизация.

Эффективность лечения АЗ методом алерговакцинации составляет при пылевцовой алергии 90-80%, при бытовой - 70-85%, при грибковой - 60-70%. Доказано, что успешно проведенная алерговакцинация снижает потребность больного в фармакотерапии, сокращает стоимость затрат средств системы здравоохранения и общества в целом на лечение пациента.

**Основными показаниями к проведению САВ** являются:

- четкое подтверждение atopического IgE-зависимого механизма сенсibilизации к алергену путем лабораторного обследования и провокационных тестов (кожных и др.);
- невозможность прекращения контакта больного с алергеном.

САВ широко используется при алергическом круглогодичном и сезонном рините, atopической бронхиальной астме, инсектной алергии.

На основании большого числа наблюдений доказано, что эффективность САВ повышается при проведении лечения *на ранних стадиях АЗ*, что предупреждает переход более легких форм заболевания в тяжелые, легкой астмы в среднетяжелую. Рекомендации экспертов ВОЗ о том, что САВ следует проводить при неэффективности фармакотерапии, неверны, так как задерживают начало иммунотерапии, что способствует генерализации алергии.

**Противопоказания к применению метода:** обострение алергических или наличие других заболеваний.

Иммунотерапия включает стадию наращивания дозы алергена и дальнейший прием поддерживающих доз алергена. Предпочтительнее введение алерговакцин по круглогодичной схеме, а оптимальная длительность курсов должна составлять не менее 3-5 лет.

При пероральном методе САВ алерген (в каплях, капсулах или таблетках) немедленно проглатывается, при орофарингеальном методе его удерживают за щекой до полного рассасывания, сублингвальный метод предусматривает удержание алергена под языком в течение 1-2 минут с последующим проглатыванием или удалением.

Для пероральной САВ бронхиальной астмы и ринита мы применяем две новые формы алерговакцины домашней пыли и эпидермальных алергенов, разработанные в ВГМУ, представляющих собой комплекс инертного носителя и водно-солевого экстракта алергенов. Получены хорошие результаты у больных БА. Широкое использование мукозальных алерговакцин повысит качество жизни больного, снизит экономические затраты на лечение, обеспечит профилактику рецидивов заболевания.

### ***Методы и средства неспецифической иммунотерапии***

Основными показаниями к их использованию являются: невозможность проведения или отказ больного от алерговакцинации, выраженные побочные реакции на введение алергенов, недостаточная эффективность метода.

**Аутосеротерапия** относится к методам специфической и неспецифической иммунотерапии. С одной стороны, в аутосыворотке имеются IgE-антитела, на которые могут возникать антиидиотипические антитела, с другой – медиаторы и цитокины. Введение аутосыворотки при гиперергических реакциях позволяет «десенсибилизировать» организм к биологически активным веществам, а также активизировать системы их инактивации. Эффективность курсов внутрикожной аутосеротерапии показана при бронхиальной астме, алергическом рините, поллинозе, холодовой и других видах крапивниц.

**Показание к применению** – рецидивирующие и хронические формы алергии, профессиональная лекарственная алергия медицинских работников и фармацевтов.

Схема проведения аутосеротерапии заключается в следующем: непосредственно перед введением аутосыворотки, ампула (флакон) с аутосывороткой размораживается в течение 20-30 минут при комнатной температуре. При появлении хлопьев, мутности, введение сыворотки запрещается. Стерильным инсулиновым шприцом отбирается требуемое количество аутосыворотки и вводится внутрикожно по 0,05-0,2 мл по соответствующим схемам.

Примечание: аутосыворотка вводится внутрикожно в область внутренней поверхности нижней трети предплечья, отступя 1 см от 7-го шейного позвонка с 2-х сторон или, отступя 1 см от позвоночника в межлопаточной области.

Проводят два курса аутосеротерапии с перерывом 10-14 дней.

**Курсы гистаглобулина, алергоглобулина или гистамина** направлены на снижение неспецифической реактивности.

**Гистаглобулин (Гистаглобин, Гистадегаль)** – представляет собой комбинированный препарат, состоящий из гистамина гидрохлорида и нормального человеческого иммуноглобулина (0,0001 мг и 6 мг соответственно). При введении препарата в организме вырабатываются противогистаминные антитела и повышается способность сыворотки инактивировать свободный гистамин. Подавляет высвобождение гистамина из тучных клеток за счет угнетения IgE-опосредованной реактивности базофилов.

**Гистамин** в возрастающих дозах можно вводить путем электрофореза через кожу или слизистую оболочку носа, подкожно или внутрикожно.

### **3.3. Антимедиаторные средства**

#### ***Антигистаминные препараты***

Большинство физиологических и патофизиологических, в том числе алергических, реакций в организме реализуется через те или иные посредники-медиаторы, выделяемые различными клетками. Широко распространены и достаточно изучены медиаторы лейкоцитов, а среди них в наибольшей степени гистамин. Поэтому антигистаминные средства традиционно являются основной группой антимедиаторных препаратов.



Антигистаминный эффект можно получить несколькими путями: 1) блокируя синтез гистамина, т.е. угнетая гистидиндекарбоксилазу; 2) «иммунизируя» гистамином или гистаглобулином и тем самым индуцируя синтез антигистаминных антител и (или) повышая уровень гистаминазы и активность белков, связывающих гистамин; 3) вводя в организм моноклональные антитела, связывающие гистамин; 4) блокируя на клетках рецепторы для гистамина. В практике наиболее широко используют второй и четвертый пути.

Известны 3 типа гистаминовых рецепторов. В связи с преимущественным блокирующим действием на них различают антигистаминные препараты - блокаторы H<sub>1</sub> -, H<sub>2</sub> -, H<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов.

Фармакологические эффекты антигистаминных препаратов слагаются из следующих свойств:

- 1) антигистаминного действия, заключающегося в блокаде эффектов гистамина (уменьшение проницаемости капилляров, гипотензии, отека, спазма гладкой мускулатуры);
- 2) центрального холинолитического действия (седативное и снотворное);
- 3) антихолинергического эффекта (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секретов);
- 4) местноанестезирующего и непосредственно спазмолитического действия;
- 5) усиления эффекта катехоламинов и депрессантов ЦНС (анестетиков, анальгетиков);
- 6) торможение высвобождения гистамина из тучных клеток (псевдоаллергический механизм).

Фармакологические эффекты появляются через 30 мин после приема, а пик концентрации в крови достигается через 2-3 часа. Период полужизни разных препаратов составляет 9-27 часов. Выделяются в виде неактивных метаболитов с мочой.

Антигистаминные препараты – антагонисты H<sub>1</sub>-рецепторов в первую очередь эффективны при аллергических ринитах. Их применяют перорально, в виде аэрозолей, эндоназально электрофорезом и внутримышечно. Большинство клинических проявлений аллергического ринита можно купировать пероральным приемом препаратов, блокирующих H<sub>1</sub>-рецепторы. Они оказывают угнетающее действие на зуд в носу, чиханье и ринорею, но незначительно действуют на обструкцию носа. У антигистаминных препаратов, принимаемых перорально, есть дополнительное преимущество – они снижают проявления неназальных симптомов (конъюнктивита, зуда мягкого неба, ушей, явлений дерматита).

H<sub>1</sub>-блокаторы применяются при аллергическом конъюнктивите, аллергических заболеваниях кожи (атопическом дерматите, контактном аллергическом дерматите), крапивнице и отеке Квинке, системных аллергических реакциях, сывороточной болезни, лекарственной аллергии, аллергических реакциях на укусы и ужаления насекомых, для профилактики осложнений при САВ. Опубликованные в последние годы результаты рандомизированных исследований подтвердили эффективность антагонистов H<sub>1</sub>-рецепторов 2-го поколения и их

активных метаболитов у пациентов с сочетанным течением АР и БА легкого течения, сезонной астме, астме физического усилия. Современные антигистаминные препараты в дополнение к блокаде  $H_1$ -рецепторов оказывают мембраностабилизирующее и антилейкотриеновое действие, обладают противовоспалительным эффектом, улучшают регуляцию  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Выделяют три поколения антигистаминных препаратов. Выбор препарата зависит от вида ранее применявшегося средства, его индивидуальной эффективности, спектра нежелательных побочных эффектов.

#### *Антагонисты $H_1$ - рецепторов гистамина I поколения*

Использование  $H_1$ -блокаторов I поколения (фенирамин, клемастин, дифенгидрамин, прометазин, гидроксизин, ципрогептадин) в значительной степени ограничено их побочными эффектами:

1. У большинства антигистаминных препаратов  $H_1$ -блокаторов I поколения выражены седативный и снотворный эффекты, которые могут сочетаться с нарушением концентрации внимания и атаксией (эти эффекты потенцируются алкоголем).
2. В связи с антихолинергическими свойствами  $H_1$ -блокаторов высокие дозы их могут вызывать возбуждение, дрожь, сухость во рту, потерю аппетита, тошноту, рвоту, задержку мочи, тахикардию, запор (атропиноподобные эффекты).
3. Местно-анестезирующий эффект на слизистые оболочки, вызывающий их сухость. Препараты всегда усугубляют обструкцию бронхов из-за повышения вязкости трахеобронхиального секрета.
4. У отдельных больных появляются кожные аллергические реакции (обычно через 6 - 12 ч после приема антигистаминных препаратов  $H_1$ -блокаторов).
5. Имеются сообщения о случаях фотосенсибилизации, агранулоцитоза и гемолитической анемии при приеме препаратов.
6. Формирование тахифилаксии (снижения терапевтической эффективности препарата): первые 7 дней применения дают терапевтический эффект, затем наступает фаза привыкания, а на 3-й неделе - фаза побочного действия. С учетом этого необходима смена одного препарата на другой в ходе курсового лечения.
7. Использование препаратов ограничено в связи с коротким периодом полувыведения, что обуславливает необходимость их приема несколько раз в день.

Противопоказаниями к использованию антигистаминных средств I поколения являются: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, низкое артериальное давление, гиперплазия предстательной железы, беременность, период лактации.

*Этилендиамины. Супрастин (Хлоропирамин)* отличается умеренным седативным и антигистаминным эффектом, местноанестезирующим и слабым холинолитическим действием. Является производным этилендиамина и может давать перекрестные аллергические реакции с эуфиллином. В нем есть также химическая группировка, сходная с дипразином, (пипольфеном). Назначают

взрослым во время еды по 0,025 г 2 - 3 раза в день, вводят внутримышечно или внутривенно по 1 - 2 мл 2 % раствора; детям - в возрастных дозах: 1-12 мес. по ¼ таблетки; 1-6 лет - 1/3 таблетки по 2-3 раза в день.

**Диметилэтилендиамин.** Дегистин обладает сходными свойствами, применяется аналогично.

**Этанололамины. Димедрол (Дифенгидрамин)** - таблетки по 5, 10, 20, 30, 50 мг, ампулы 1 % раствора по 1 мл. Обладает сильным антигистаминным и седативным эффектом, оказывает местноанестезирующее, слабое холинолитическое, легкое спазмолитическое действие. Формы и способы применения разнообразны: порошки, таблетки по 0,03 - 0,05 г 1 - 3 раза в день, растворы для внутримышечного и внутривенного (по 0,02 - 0,05 г) капельного введения (в 75 - 100 мл физиологического раствора). Детям в возрастных дозах.

**Клемастинфумарат (Тавегил)** - назначают по 1 - 2 таблетки (1 мг) 2 раза в день (утром и вечером), ампулы по 2 мл 0,1 % раствора внутримышечно. Препарат напоминает димедрол, но более активен и действует дольше (8 - 12 ч). Седативный эффект умеренный. Тормозящее действие его на местную аллергическую реакцию используется при иммунотерапии (добавляют 1 - 2 мл в шприц к вводимому аллергену). Детям 3-6 лет по ½ таблетки 2 раза в день.

**Производные фенотиазина. Прометазин (Пипольфен, дипразин)** - таблетки по 25 мг после еды 2 - 3 раза в день; ампулы 2,5 % 1 - 2 мл, внутривенно, внутримышечно.

**Производные тизеразина. Циннаризин (Стугерон)** - таблетки по 25 мг применяют внутрь во время еды с 0,025 г 2 - 3 раза в день, при переносимости дозу удваивают. Курс лечения - недели, месяцы. Обладает слабым антигистаминным эффектом, более выражено холинолитическое действие; ингибирует поступление кальция в клетку. Применяется чаще у пожилых больных с проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, особенно атеросклероза, улучшает мозговое, коронарное и периферическое кровообращение.

**Гидроксизин** - капсулы по 10 мг, 25 мг, 50 мг, сироп: 10 мг/5 мл. Взрослым 25-50 мг 2 раза в день, детям 2 мг/кг/сут.

**Хинуклидины. Хинуклидин-3-дифенилкарбинола гидрохлорид (Фенкарол)** - таблетки по 10, 25, 50 мг 3 - 4 раза в день после еды в течение 10 - 12 дней. Отличается по механизму действия от димедрола: не только блокирует Н<sub>1</sub>-рецепторы, но и уменьшает содержание гистамина. Обладает высокой антигистаминной, антисеротониновой, ганглиоблокирующей активностью, но при этом не оказывает угнетающего действия на ЦНС. Детям до 3-х лет по 0,005 г, 3-7 лет по 0,01 г, 8-12 лет по 0,015 г 2 - 3 раза в день.

**Пиперидины. Ципрогептадин гидрохлорид (Перитол)** - таблетки по 4 мг, сироп в 1 флаконе 100 мл (действующего вещества 40 мг). Наряду с противогистаминным обладает выраженным антисеротониновым и седативным эффектом, умеренной антихолинергической активностью. Возбуждает аппетит и не показан тучным людям, задерживает воду. Противопоказан при глаукоме, не рекомендуется при тромбоцитопении. Детям 6 мес. - 2-х лет по 0,4 мг/кг; 3-6 лет по 6 мг в день (1/2 таблетки 3 раза в день); 6-14 лет и взрослым по 1 таб. 3 раза в день.

**Меггидролин (Диазолин)** - таблетки по 50 и 100 мг 1 - 3 раза в день после еды; драже 50, 100 мг 1 - 3 раза в день; капсулы 50 - 100 мг 1 - 3 раза в день. Не обладает седативным и снотворным эффектом. Однако его действие нарастает медленно, держится 5 - 7 дней. Детям по 0,02 - 0,05 мг в зависимости от возраста.

*Общие правила применения антигистаминных препаратов  
I поколения*

- при заболеваниях кожи необходимо исключить местное применение препаратов в связи с возможностью гистаминолиберации;
- не назначать при фотодерматозах и гипотензии препараты фенотиазиновой группы;
- препараты, обладающие сильными седативными свойствами (пипольфен и др.), не рекомендуются больным с астенодепрессивными состояниями;
- нецелесообразно длительно применять антигистаминные средства при бронхиальной астме из-за их антихолинергических свойств, особенно при наличии густой и вязкой мокроты;
- следует учитывать, что даже небольшие дозы антигистаминных средств, принимаемых кормящими матерями, могут вызывать сонливость у их детей;
- для определения наиболее эффективных препаратов рекомендуется индивидуальный их выбор;
- при длительном применении необходима замена одного препарата другим через 10 - 14 дней, чтобы избежать привыкания, фазы неэффективности и осложнений;
- нельзя назначать препараты, обладающие седативными и снотворными свойствами, водителям транспорта и рабочим производств с повышенным профессиональным риском;
- при неэффективности  $H_1$ -блокаторов следует сочетать их с другими антимадиаторными средствами.

*Антагонисты  $H_1$  - рецепторов гистамина II поколения*

Препараты II поколения появились в 1984 году. Они лишены многих недостатков препаратов I поколения: не обладают снотворным эффектом или оно встречается крайне редко, не вызывают тахифилаксии и могут применяться длительно, обычно в виде пероральных форм, однократно принимаемых в сутки. Терапевтическая эффективность антигистаминных препаратов II поколения в лечении АЗ примерно одинакова.

Среди побочных эффектов антигистаминных препаратов II поколения наиболее прогностически неблагоприятным оказался кардиотоксический эффект, возникающий при длительном приеме терфенадина и астемизола. Он связан с дозозависимой способностью соединений блокировать  $K^+$ -каналы желудочковых миоцитов, действуя, тем самым, на цикл реполяризации желудочков - удлиняется интервал QT, наблюдались полиморфные желудочковые экстрасистолы.

В настоящее время они не применяются.

*Азатиридиновые производные. Лоратадин* (Кларитин, Ломилан, Кларитидин и др.) - длительно действующий антигистаминный препарат, специфический блокатор  $H_1$ -гистаминных рецепторов. Быстро, в течение первых 30 минут оказывает противоаллергический эффект и действует в течение 24 часов. Не вызывает привыкания. Метаболизм препарата происходит несколькими путями - через оксигеназную активность изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и альтернативный путь - через изофермент CYP2D6, а потому не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему даже в концентрациях, превышающих терапевтическую дозу в 16 раз. Выделяется с мочой в неизменном виде. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому не оказывает влияния на центральную нервную систему и не оказывает седативного действия. Не обладает холиноблокирующим действием. Совместим с любой пищей и напитками. Ингибирует выделение гистамина базофилами, обладает противовоспалительным действием, подавляет образование лейкотриенов, молекул адгезии. Эффективен острой и хронической крапивнице, отеке Квинке, пищевой аллергии.

Применяют взрослым и детям с весом 30 кг и более: 1 таблетка (10 мг) или 2 чайные ложки (10 мл) сиропа 1 раз в день в удобное время. Детям 1-2-х лет и старше с весом менее 30 кг: ½ таблетки (5 мг) или 1 чайную ложку (5 мл) сиропа 1 раз в день в удобное время.

Лоратадин противопоказан при повышенной чувствительности к какому-либо из компонентов. Действие препарата при беременности подробно не изучалось. Выделяется с грудным молоком, поэтому не применяют при кормлении детей.

При высокой передозировке возможно появление сонливости, тахикардии и головной боли.

*Пиперазиновые производные. Цетиризин* (Зиртек, Цетрин) – противоаллергический препарат с минимальным седативным действием. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, тормозит гистаминопосредованную раннюю фазу аллергической реакции, уменьшает миграцию клеток воспаления, угнетает выделение медиаторов, участвующих в поздней фазе аллергической реакции. Максимальная концентрация препарата в плазме крови после приема 10 мг через 30-60 минут. Период его полужизни в плазме – 11 часов. Выделяется в неизменном виде с мочой.

Назначают взрослым и детям 12 лет и старше – 10 мг в день (1 таблетка или 20 капель жидкой формы). Дети от 6 месяцев до 2-х лет принимают по 2,5 мг в день, от 2-х до 12 лет - по 5 мг в день (1/2 таблетки или 10 капель). Больным, страдающим почечной недостаточностью, дозу препарата следует уменьшить в 2 раза. Его не следует назначать беременным, а также кормящим женщинам, так как он проникает в грудное молоко.

*Оксипиперидины. Эбастин* (Кестин) – антигистаминный препарат, не имеющий седативного свойства. Кестин выпускается в таблетках по 10 мг. Взрослым и детям старше 12 лет назначают от 10 до 20 мг 1 раз в день в зависимости от симптомов. Противопоказан пациентам с удлинением интервала

QT, гипокалиемией, а также при сочетании с лекарственными средствами, ингибирующими систему цитохрома (противогрибковые средства и макролидные антибиотики). Принимать его во время беременности и лактации не рекомендуется.

*Трипролидиновые. Акривастин (Семпрекс)* – эффективен при аллергических заболеваниях кожи, крапивнице, рините. Обладает седативным и антихолинергическим эффектами. Применяют с 12 лет по 1 капсуле 3 раза в день.

#### *Антагонисты H<sub>1</sub> - рецепторов гистамина III поколения*

Являются активными метаболитами препаратов II поколения: фексофенадин, дезлоратадин, норастемизол. Отличаются более высокой антигистаминной активностью и лишены недостатков препаратов II поколения.

*Фексофенадина гидрохлорид (Телфаст)* является первым антигистаминным препаратом III поколения. Не вызывает седативный эффект даже в высоких дозах. Не метаболизируется в печени, 80% принятой дозы экскретируется с желчью, 11% - с мочой. Не требуется корректировка дозы у больных с заболеваниями печени, не вызывает кардиотоксического эффекта. Обладает некоторым противовоспалительным действием, угнетая экспрессию молекул клеточной адгезии (ICAM-1) на эпителиальных клетках, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) эпителиальными клетками слизистых оболочек.

Назначается взрослым и детям с 12 лет. Таблетки, покрытые оболочкой, 120 и 180 мг. Принимается по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания, так как безопасность применения в эти периоды не установлена.

*Дезлоратадин (Эриус)* является первичным активным метаболитом лоратадина, селективно блокирует H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Подавляет реакции, лежащие в основе аллергического воспаления: выделение провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ13) и хемокинов (RANTES), продукцию супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофилами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, экспрессию молекул адгезии, IgE-зависимое выделение гистамина, лейкотриена D2 и C4; острый аллергический бронхоспазм (в исследованиях на животных).

Дезлоратадин начинает определяться в крови через 30 минут после перорального приема, максимальная концентрация достигается в период от 2 до 76 часов. Период полувыведения составляет в среднем 27 часов.

Назначается взрослым и детям с 12 лет по одной таблетке 5 мг в день, детям до 12 лет – сироп по 2,5 мг. Не вызывает нежелательных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, сонливости. Редко встречается сухость и утомление.

Противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

#### *Антагонисты лейкотриеновых рецепторов*

В лечении аллергии имеют значение все препараты, неспецифично или избирательно угнетающие образование тех или иных медиаторов аллергической

реакции. В последние годы синтезированы антилейкотриеновые препараты. Большинство исследований по изучению эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов проводилось при БА. Имеются данные об успешном применении препаратов (*зафирлукаста, монтелукаста, сингуляр*).

### *Мембраностабилизирующие препараты*

**Кетотифен (Астафен, Задитен, Кетасма, Кетоф)** - один из наиболее эффективных противоаллергических препаратов. Препятствует дегрануляции тучных клеток, ингибирует действие медиаторов аллергического воспаления, что опосредуется угнетением фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ. Подавляет поступление ионов кальция из внеклеточного пространства в клетки во время реакции реагинового типа, влияет на иммунную систему подобно левamisолу за счет усиления дифференцировки клеток и увеличения образования IgG. В связи с этим показан при специфической терапии в качестве препарата, усиливающего образование блокирующих антител. Обладает выраженной антианафилактической и антигистаминной, а также и антисеротониновой активностью. Антигистаминный эффект кетотифена незначительно превышает таковой тавегила. В больших дозах он оказывает центральное седативное действие. Обладает протективными свойствами при бронхоспазме, вызывает расслабление гладких мышц трахеи при сокращении, обусловленном метахолином (ваготонический агент) и ацетилхолином, усиливает действие седативных и снотворных препаратов, алкоголя. Препарат быстро всасывается, период полурезорбции - менее 1 ч. Большая часть метаболитов полностью выводится из организма в течение 24 ч.

Кетотифен действует профилактически, предупреждая и ослабляя симптомы различных аллергических заболеваний.

Выпускается в капсулах и таблетках по 1 мг, а также в виде сиропа, содержащего в 5 мл 1 мг препарата. Наиболее общепринятая доза - 1 мг 2 раза в день (утром и вечером во время еды). Детям до 3 лет по 1/3-1/2 таб. 2 раза в день за 30 минут до еды. Курс лечения - 3 - 6 месяцев, иногда до года без перерыва. Действие быстро прекращается после отмены. Лучший эффект наблюдается в случае применения не в период обострения, а в период начинающейся ремиссии. Улучшение может наступить на 3 - 10-й день, стабилизация состояния - через несколько недель (до 3 мес.). Если эффект недостаточный, дозу можно увеличить на 0,5 - 1 мг, при необходимости до 2 мг, принимая 2 раза в день.

Хорошо переносится, пригоден для длительного лечения (год, 2 и более). Возможны: слабый седативный эффект, сухость во рту, легкое головокружение, головная боль, усиление аппетита, увеличение массы тела. Может быть гистаминолибератором. Не рекомендуется сочетать с антидиабетическими, сульфаниламидными препаратами (обратимая тромбоцитопения). Не следует применять при беременности и в период лактации.

**Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны:** динатриевая соль кромоглициевой кислоты (**ДСКК, Кромолин**) и недокромил натрия.

Кромоны стабилизируют мембраны тучных клеток, тромбоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и уменьшают поток ионов кальция в клетку, т. е. предот-

вращают дегрануляцию и освобождение гистамина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, других медиаторов, лизосомальных ферментов. Под влиянием интала повышается концентрация внутриклеточного цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы.

Эффективность кромонов при АЗ считается умеренной, особенно по сравнению с топическими кортикостероидами и антигистаминными препаратами. Недокромил натрия обладает большей эффективностью в сравнении с кромогликатом натрия и начинает действовать несколько быстрее.

Препараты хорошо переносятся и почти лишены побочных эффектов. В редких случаях вызывает раздражение слизистой оболочки носа, глотки, гортани, изменение вкусовых ощущений, кашель, головную боль. Режим приема препаратов - от четырёх до шести раз в день может быть неудобным для больного. Препараты противопоказаны при беременности и лактации, гиперчувствительности.

В качестве монотерапии кромоны являются препаратом выбора для детей и пациентов с легкой формой аллергического ринита и бронхиальной астмы, на ранних стадиях заболевания. Подтверждается эффективность комбинированной терапии кромонов, антигистаминных и кортикостероидных препаратов в сравнении с монотерапией антигистаминными препаратами или кортикостероидами.

**Кромогликат натрия (Интал, Кромоген, Кропоз), Недокромил натрия (Тайлед)** применяется для лечения бронхиальной астмы. Выпускают препараты в форме дозированных аэрозолей, порошка в капсулах для ингаляций с помощью специального ингалятора «спинхалер», растворов для ингаляций с использованием небулайзера. Используется введение кромогликата натрия электрофорезом или в виде электроаэрозоля (аэрозоль - 20 мг на 2 мл воды, 8 - 10 мин, до 15 процедур), ингаляции раствора с помощью небулайзера.

При пищевой аллергии капсулы **недокромила натрия (Налкром)** принимают внутрь.

Препараты кромогликата натрия для местного эндоназального применения: **Кромоглициновая кислота, Кромолин, Кромосол, Кромогексал, Кромоглин, Ломузол.** Применяются интраназально по 1 аэрозольной дозе (2,6 мг действующего вещества) в каждый носовой ход 4-6 раз в сутки взрослым и детям старше 2 лет. Курс лечения от 1 до 3 месяцев.

Для лечения сопутствующего аллергического конъюнктивита применяют газные капли **Оптикром, Лекролин, Хай-кром, Вивидрин.**

### 3.4. Глюкокортикостероиды

Основным терапевтическим свойством ГКС при аллергии является их противовоспалительная и иммунодепрессивная активность. Они подавляют местную воспалительную реакцию, уменьшают экссудацию и пролиферацию, снижают проницаемость капилляров, серозных оболочек. Угнетая пролиферацию лейкоцитов и секрецию медиаторов, тем самым подавляют все фазы иммунных и аллергических реакций. ГКС повышают уровень цАМФ, активность  $\beta$ -адренергических рецепторов, но снижают эффект стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов и холинергических, тем самым ликвидируют адренергиче-



ский дисбаланс при ряде состояний. Подавляют при этом синтез и выделение различных медиаторов: гистамина, ТАФ, хемотаксических факторов и др., угнетают синтез и активацию компонентов комплемента, образование из них медиаторов. Вызывают лимфопению, перераспределение пула лимфоцитов, их задержку в тканях и костном мозге, сдвиги в составе Т- и В- лимфоцитов. Обладают тропизмом к кортизолчувствительным лимфоцитам, подавляют эффекторные реакции лимфоцитов, ответы на антигены и митогены, секрецию лимфокинов, ИЛ-2, ускоряют катаболизм иммуноглобулинов. Однако выработку антител подавляют только высокие дозы ГКС и через неделю. Уменьшают выход из костного мозга макрофагов, угнетают их взаимодействие с лимфоцитами, образование ИЛ-1 и фагоцитарную активность. Задерживают созревание эозинофилов, базофилов, их выход в кровь, что обуславливает эозинофилопению, базофилопению. Индуцируют реактивный нейтрофилез, не изменяют фагоцитарную активность, но угнетают хемотаксис.

У стероидрезистентных больных имеется мутация глюкокортикостероидного рецептора, в результате нарушения связывания гормона с рецептором действие данного гормона не реализуется. Для лечения таких больных используют гамма-интерферон в дозе 50 мкг/м<sup>2</sup>, курс лечения длится 2-3 месяца.

*Системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон, бетаметазона динатрия фосфат, бетаметазона дипропионат).* Необходимость применения системных ГКС возникает при полипозном риносинусите, развившемся на фоне АР, тяжелом течении и обострении БА, атопического дерматита, острых токсико-аллергических реакций, анафилактическом шоке и других тяжелых, угрожающих жизни больного АЗ.

Противопоказаниями для назначения системных ГКС являются: глаукома, герпетический кератит, сахарный диабет, психологическая лабильность, выраженный остеопороз, тяжелая гипертензия, туберкулез и другие хронические инфекции. Следует, по возможности, избегать применения системных ГКС у детей и беременных женщин.

Длительное лечение системными ГКС вызывает развитие различных осложнений. Прежде всего, системные ГКС существенно влияют на обмен веществ. Они изменяют обмен углеводов, стимулируют глюконеогенез, повышают количество гликогена в печени и мышцах, усиливают его депонирование, тормозят усвоение глюкозы клетками и ингибируют инсулин, что ведет к гипергликемии (уже через 4 ч) и возможности развития диабета.

ГКС тормозят синтез белка в мышцах (катаболический эффект), вследствие этого повышается экскреция азота и аминокислот, развивается атрофия структур, богатых белком (мышцы и др.). Одновременно ГКС стимулируют синтез белков в печени (анаболический эффект).

Изменение жирового обмена выражается в задержке мобилизации жира из депо: снижении окисления его в печени в связи с возникающим снижением основного обмена и функции щитовидной железы. Отмечается избирательное отложение жира на животе, лице, плечах - один из симптомов синдрома Иценко - Кушинга.

Под влиянием длительного введения ГКС нарушается минеральный обмен, задерживаются натрий, хлориды, вода, увеличивается масса циркулирующей крови, появляются олигурия и отеки, при этом уменьшается содержание в тканях кальция и калия, отмечается резорбция кальция из костей, что ведет к остеопорозам. Одно из серьезных побочных действий ГКС - угнетение функции надпочечников.

Препараты ГКС назначаются парентерально или перорально. Предпочтительным является использование пероральных ГКС, так как в этом случае дозировка препаратов может быть изменена в соответствии с динамикой заболевания. Введение *депо-препаратов ГКС* (дипроспан, кеналог) подавляет гипофизарно-гипоталаймо-надпочечниковую систему сильнее, чем однократная доза, принятая внутрь утром. Местного введения депо-препаратов в отечные носовые раковины и полипы при АР следует избегать, так как описаны серьезные осложнения этого метода, связанные с эмболией сосудов сетчатки (слепота).

Доза препарата подбирается индивидуально с учетом степени выраженности клинических симптомов АЗ, начальная доза преднизолона обычно составляет 0,5-1 мг/кг веса в сутки. Назначение преднизолона иметилпреднизолога более предпочтительно, так как данные препараты обладают минимальным минералокортикоидным эффектом, слабо выраженным действием на поперечнополосатую мускулатуру, коротким периодом полувыведения. Рекомендуется проводить кратковременные (10-14 дней) курсы лечения системными ГКС, что предупреждает возможность развития нежелательных эффектов их действия.

**Глюкокортикостероиды местного действия (топические)** практически не дают системных побочных эффектов и обладают выраженным противовоспалительным действием. В настоящее время эти препараты используются для лечения АР, синусита, отита, БА, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита (мази, кремы, лосьоны).

## Глава 4. Аллергия на лекарства и медикаменты

МКБ10. Лекарственной аллергии присваивают код согласно клинике.

### 4.1. Побочные реакции на лекарства и медикаменты

Параллельно росту числа лекарств, используемых для лечения, увеличивается возможность возникновения на них различных нежелательных (адверсивных) реакций. Осложнения фармакотерапии отмечаются у 6-15% или даже 18-30% больных, находящихся в наших стационарах, а в США - у 15-30%.

**Побочное действие лекарств** (побочный эффект) классифицируется как любое непреднамеренное действие лекарства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах. Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не следствие передозировки.

**Побочная реакция** – любая преднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

При таких определениях, лекарственная аллергия у больных, по-видимому, должна относиться к побочным реакциям. Однако вся литература предшествующих лет дает единое определение – «побочное действие лекарств», а в нем различают его различные виды: токсический, фармакологический, генетический и тератогенный, аллергический.

#### *Виды побочных реакций на лекарства*

#### I. Обусловленные нарушением правил применения

- I.1. Неправильной техникой применения
- I.2. Неправильной продолжительностью и временем введения
- I.3. Взаимодействием лекарств и пищевых веществ

#### II. Метаболические

##### II.1. Фармакологические:

- а) нежелательное фармакологическое действие
- б) фармакологическое взаимодействие и несовместимость

##### II.2. Токсические:

- а) вследствие превышения доз
- б) передозировки кумуляционные и в связи с нарушением элиминации
- в) при первичной (генетической) и вторичной (воздействия, болезни) недостаточности ферментов
- г) из-за нарушений фармакокинетики
- д) эмбриотоксические

##### II.3. Стойкие модуляции обменных процессов:

- а) лекарственная зависимость, синдромы абстиненции и наркомании
- б) лекарственная устойчивость организма

##### II.4. Канцерогенное действие

##### II.5. Мутагенное, тератогенное действие

#### III. Инфекционные

##### III.1. Реакции бактериолиза (Яриша - Герксгеймера)

### III.2. Дисбактериозы

### III.3. Суперинфекции и кандидозы

### III.4. Лекарственная устойчивость микроорганизмов

## IV. Изменения лекарствами специфической реактивности организма

### IV. 1. Аллергические реакции, лекарственная аллергия:

а) профессиональная, первичная

б) вторичная лекарственная аллергия - осложнение лечения

### IV.2. Псевдоаллергические реакции

### IV.3. Фотосенсибилизация

### IV.4. Аутоиммунные реакции

### IV.5. Иммунодефицитные состояния, индуцированные лекарствами

## V. Психогенные реакции и психофобии

## VI. Смешанные реакции

Течение: острое, подострое, затяжное, хроническое

Тяжесть: легкая, средней тяжести, тяжелая

Исходы: выздоровление, возникновение осложнений, смерть

**Лекарственная и медикаментозная аллергия (ЛА)** – это вторичная повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты и медикаменты, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями. Она развивается только на повторное введение (контакт) препаратов. **Псевдоаллергические реакции** на лекарства – это неспецифические (без антител) повышенные реакции на препараты, которые клинически идентичны аллергическим реакциям.

Существуют две категории больных с данной аллергией. У одних ЛА возникает как *осложнение при лечении* какого-то заболевания, нередко аллергического по природе, существенноотягощает его течение, а нередко становится основной причиной инвалидности и смертности. У других - это *профессиональное заболевание*, являющееся основной, а нередко и единственной причиной временной или постоянной нетрудоспособности. Как профессиональное заболевание ЛА возникает у практически здоровых лиц в связи с их длительным контактом с лекарствами и медикаментами (врачи, медицинские сестры, фармацевты, работники заводов медицинских препаратов).

Лекарственная аллергия (ЛА) встречается чаще у женщин, чем у мужчин и детей.

Реакции на противостолбнячную сыворотку встречаются в 26,6 % случаев, сульфаниламиды – 41,7 %, антибиотики – 17,7 %, нестероидные противовоспалительные препараты – 25,9 %.

Проявления аллергии у медицинских работников являются помехой в профессиональной деятельности для 45,5% перевязочных сестер, 42,9% реаниматологов, 38,9% процедурных сестер, 30,2% медсестер реанимации, 29,6% хирургов, 29% психиатров, 23,3% палатных медсестер и 17,2% санитарок.

## 4.2. Причины лекарственной аллергии

Основные причины развития аллергии к лекарствам:

- наследственная, генетически обусловленная предрасположенность;
- наличие других видов аллергии (бактериальной, поллиноза, пищевой и др.);

- длительное применение большими (контакт у здоровых) лекарственных препаратов, особенно повторными курсами;
- применение инъекций депо-препаратов (например, бициллин);
- одновременное назначение большого числа лекарственных препаратов из разных групп (полипрогмазия), продукты метаболизма которых могут усиливать аллергенное действие друг друга;
- физико-химическая структура, высокая сенсибилизирующая активность препарата.

*Пути введения, дозы* влияют на степень его аллергенности. Для антибиотиков, в частности пенициллина, наиболее сенсибилизирующими считаются кожный и ингаляционный (15%) способы применения, а наименее - пероральный. Инъекционный (1 - 2%) занимает промежуточное положение.

Лекарства-гаптены распознаются Т-лимфоцитами, когда связываются с презентующим МНС-пептидным комплексом. Из крови больных выделены клоны Т-лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы к некоторым лекарствам (Zanni M., 1997). Среди них могли быть Тх 1, Тх 2 и CD8-Т-лимфоциты.

На лекарства аллергическая реакция развивается после вторичного (третичного и т.д.) иммунного ответа. При первой встрече с ними образуются антитела и иммунные Т-лимфоциты. Новое попадание их в организм усиливает иммунный ответ, аллерген взаимодействует с образовавшимися антителами и/или иммунными Т-лимфоцитами.

Аллергии на лекарства всегда предшествует период **сенсибилизации**, когда происходит первичный контакт иммунной системы организма и лекарства.

По механизму развития аллергические реакции на лекарства делятся на два вида: *немедленные аллергические реакции и замедленные аллергические реакции* (см. выше).

Клиническая картина немедленных аллергических реакций I типа может выражаться в виде лекарственного анафилактического шока, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы и отека Квинке.

При развитии лекарственной аллергии по II цитотоксическому типу отмечаются тромбоцитопения, лейкоцитопения, анемия.

Основными клиническими проявлениями иммунокомплексных реакций (III тип) являются *васкулиты*. В первую очередь повреждаются органы, богатые капиллярами (легкие, почки, кожа), наблюдается *сывороточная болезнь*. Основой ее служит активация иммунными комплексами комплемента и повреждение сосудов в различных тканях и органах.

**Псевдоаллергия на лекарства и медикаменты.** В отличие от истинных аллергических реакций при псевдоаллергических - *отсутствуют антитела и иммунные Т-лимфоциты*. Имеется большая группа лекарств различного происхождения и назначения, которые обладают свойствами вызывать такие реакции даже при первичном введении в организм: рентгеноконтрастные вещества, местные анестетики, опиаты, миорелаксанты, аспирин и многие другие. *Механизмы псевдоаллергии* разнообразны и напоминают соответствующие типы истинных аллергических реакций. *Прямая дегрануляция* базофилов под влиянием лекарств, а также поллютантов и эндогенных медиаторов – аналог аллергических

реакций I типа. Она может индуцироваться медикаментами, химическими веществами, лекарствами, а также холодом, бактериями и их токсинами. Клинически проявляется крапивницей, сыпями, анафилактическим шоком, лихорадкой.

### *Лекарства и медикаменты как аллергены*

Практически все лекарственные средства могут индуцировать аллергические реакции. Одни из них, будучи белками, гликопротеидами и другими сложными биологическими молекулами (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины и т. д.) чужеродного (животного, микробного) происхождения, легко индуцируют иммунный ответ и аллергические реакции. Облигатными аллергенами являются ксеногенные антисыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная, против газовой гангрены, сибирской язвы, яда змей). Аналогично могут действовать гормоны и ферменты, белки и полипептиды животного (инсулин, кортикотропин, цито-мак, цитохром С и др.) и микробного (стрептодеказа) происхождения.

Простые химические молекулы небольшой молекулярной массы (меньше 1 кД) - *гаптены* – ковалентно или нековалентно связываясь с антигенами главного комплекса гистосовместимости и CD1 молекулами антигенпредставляющих клеток распознаются Т-лимфоцитами, появляются Тх 1, Тх 2 и CD8-Т-лимфоциты, имеющие  $\alpha\beta$  и, реже  $\gamma\delta$  рецепторы к исходному гаптену. В итоге появляются клоны Т-лимфоцитов как узкоспецифичные к одному препарату, например, к боковой цепи пенициллина, так и имеющие более общую специфичность к  $\beta$ -лактамному кольцу, перекрестно реагирующие с другими  $\beta$ -лактамами. Это различие специфичности рецепторов Т-клеток объясняет клинические наблюдения, когда в одних случаях у больных наблюдаются аллергические реакции на препарат сходного химического строения, а в других – нет.

**Перекрестные реакции как причина лекарственной аллергии.** Аллергические реакции обычно высокоспецифичны. Лекарства, имеющие общий источник происхождения (биологический или химический), обычно вызывают перекрестные аллергические реакции. *Цито-мак (цитохром С)* из сердца лошади и противостолбнячная лошадиная сыворотка могут вызывать осложнения при аллергии к одному из препаратов (на лошадиный белок).

Тщательная оценка и подбор переносимого препарата - основа профилактики возможных осложнений лекарственной аллергии. В каждом конкретном случае необходима предварительная диагностика переносимости на основе лабораторных и провокационных тестов. Однако, исходный подбор переносимых препаратов нужно проводить, учитывая их химическую структуру и наличие аналогичных функциональных группировок.

Перекрестные реакции возникают и при использовании различных сложных лекарственных форм: таблеток, микстур, аэрозолей, в состав которых входят различные препараты, один из них может не переносить больной.

В структуру пенициллина входит тиазолидиноновое кольцо, соединенное с  $\beta$ -лактамным, от которого зависит его антибактериальная активность. В организме в процессе биотрансформации пенициллина образуется более 10 метаболитов, каждый из которых может быть гаптенем.

Многие выявляемые антитела класса IgE и IgG реагируют с пенициллоилом, который считают «главной» или «основной детерминантой» пенициллина. Конъюгат пенициллоил-поли-D-лизин (ППЛ) используют для кожных тестов у больных для диагностики аллергии к пенициллину, чтобы уменьшить скорость всасывания и развитие побочных реакций. ППЛ содержит в качестве носителя полипептид из 15-20 остатков лизина, который связан с пенициллоилом (10-15 групп). Для кожных проб выпускается коммерческая форма Pre-Pen.

Так как **полусинтетические пенициллины** содержат такое же ядро 6-аминопенициллинаевой кислоты, как и пенициллин G, естественно, что между ними имеются перекрестные реакции. Можно считать, что при аллергии на пенициллин наблюдаются перекрестные реакции на все пенициллины и могут быть на цефалоспорины, а также на пеницилламин. Однако, таких реакций может и не быть; их наличие или отсутствие зависит от «узкой» или «широкой» специфичности Т-лимфоцитов. Выявить вероятность перекрестных реакций можно путем определения сенсibilизации Т-лимфоцитов на конкретные лекарства.

Аллергия к пенициллину встречается среди населения в 0,8 - 7,4%, и у 10% больных. На его долю приходится до 30 % всех аллергических реакций. Клиника реакций чрезвычайно разнообразна.

**Аллергенность различных антибиотиков.** Все антибиотики могут вызывать как аллергические и псевдоаллергические, так и токсические побочные реакции.

*Карбапенемы* и азтреонам имеют в структуре β-лактамное кольцо и могут давать перекрестные аллергические реакции с пенициллинами.

*Стрептомицин* бывает причиной тяжелых проявлений аллергии. Нарушения слуха обусловлены токсическим действием. Высокая сенсibilизация с эксфолиативным дерматитом, агранулоцитозом, шоком встречается у медсестер и фармацевтов. Его лучше не использовать местно (мази, ингаляции).

*Тетрациклины* являются причиной фотосенсibilизации, полиморфных высыпаний, крапивниц и шока, токсикоаллергического гепатита.

*Макролиды* относительно безопасны, иногда при их использовании отмечаются холестатические гепатиты, диспепсии. Могут индуцировать сыпи, лихорадку, эозинофилию.

*Противотуберкулезные препараты* вызывают поражения кожи, лихорадку, желтухи, лимфоаденопатии, артралгии. Возможны токсико-аллергические гепатиты, нейропатии, судороги.

*Нитрофураны* вызывают лейкопении, анемии, сыпи, ангионевротические отеки, гепатиты, интерстициальные пневмонии, тошноту и рвоту.

*Сульфаниламиды* служат причиной аллергии примерно в 3% (1-6%) случаев их применения, хотя сенсibilизация к ним возникает реже, чем к пенициллинам. Их основным гаптенем является N<sup>4</sup>-сульфонамидная детерминанта. Известны перекрестные реакции при сенсibilизации к ним, на новокаин и родственные вещества, а также на сульфонилмочевину и ингибиторы карбоангидразы.

**Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** – частая причина непереносимости, так как широко используются врачами и самостоятельно больными. Аллергические реакции на них выявлены у 35,7% из 1500 больных с ЛА (Лусс Л. В. и др., 1998). Причем чаще всего наблюдалась лекарственная аллергия на анальгин. Истинная аллергия была у 53,3%, а псевдоаллергия – у 46,7% обследованных.

*Ацетилсалициловая кислота (аспирин и аналоги)* может индуцировать риносинусит и аспириновую (простагландиновую) бронхиальную астму, сочетающуюся с полипами, а также крапивницу с отеками Квинке.

**Фенотиазины** объединяют большую группу препаратов различного назначения, которые имеют общую фенотиазиновую группу и поэтому могут индуцировать перекрестные аллергические реакции.

**Йодсодержащие препараты.** Калия и натрия иодиды вызывают зуд, лихорадку, сыпи, эозинофилии. Использование в качестве отхаркивающих при бронхите и астме может привести к развитию псевдоаллергических реакций (риниты и др.). Возможны перекрестные реакции между различными йодсодержащими препаратами: раствор Люголя, антисептики (йодоформ, йодинол, йодонат и др.), солутан; дийодтирозин, антиструмин, микройод, тиреоидин, трийодтиронин, тироксин.

**Средства диагностики и предоперационной подготовки.** Развитию аллергии способствует бессознательное состояние больных, применение нескольких препаратов.

*Местные анестетики* делятся на две структурно и аллергенно различные группы. Лекарства I группы - это парааминобензойные эфиры (анестезин, бензокаин, новокаин, прокаин, дикаин, тетракаин и др.), которые индуцируют большинство аллергических реакций и обычно вызывают перекрестные реакции между собой. Новокаин и другие препараты могут вызвать ПАР.

Местные анестетики I группы (парааминобензолные эстеры) обычно не дают перекрестных реакций с препаратами 2-й парааминофенольной группы (лидокаин, совкаин, амидрикаин, пилливокаин, тримекаин, диперодон, пиррокаин, бупивокаин и др.), на которые реакция реже. Иногда рекомендуют заменять их при непереносимости антигистаминными препаратами типа дифенгидрамина (димедрола).

*Протокол* для профилактики осложнений введения местных анестетиков по нашим данным включает: 1) испытание *in vitro* в прямом и непрямом тесте выброса ионов калия, ИФА и другими лабораторными тестами – комплекс методов; 2) кожное тестирование (осторожно!), которое хотя не всегда достоверно, но проводится как вариант испытания доз непосредственно перед применением. Если реакции нет, делают заключение о переносимости препарата больным и возможности его применения. В случае аллергии на препараты I группы рекомендуются препараты 2-й группы. Если реакция наблюдается на препарат 2-й группы, он заменяется другим препаратом из той же группы, не имеющим с ним общих детерминант. Иногда в таких случаях местные анестетики заменяют димедролом.



*Рентгеноконтрастные вещества (РКВ)*, как средства диагностики – нередкая причина медикаментозной аллергии. Многие из них вызывают псевдоаллергические реакции, в том числе анафилактический шок (1 смертельный случай на 10 - 100 тыс. инъекций). Они активируют комплемент по альтернативному пути или тромбин и плазмин с образованием продуктов распада фибрина. Однако описаны и аллергические реакции с наличием IgE- и IgG-антител и пролиферации лимфоцитов под влиянием этих веществ.

Наиболее частыми факторами риска являются предшествующие реакции на РКВ, бронхиальная астма, сердечная недостаточность или патология коронарных сосудов, атопия, необычные реакции на медикаменты в анамнезе, лечение бета-адренергитическими блокаторами и страх.

В случаях, если требуется неотложное проведение обследования больного с отягощенным анамнезом на РКВ рекомендуется:

ввести 200 мг гидрокортизона внутривенно (60 мг преднизолона) непосредственно перед РКВ, а затем через каждые 4 часа до окончания процедуры ввести 2 мл 1% димедрола или 2 мл 0,1% тавегила внутримышечно за 1 час до РКВ или перед его введением до введения РКВ сделать ингаляцию сальбутамола (или дать таблетку перорально) или беротека при наличии в анамнезе бронхоспазма по возможности используют низкоосмотическое РКВ.

**Инсулин, адренокортикотропин** и другие пептидные гормоны могут быть причиной шока и различных аллергических реакций. Инсулин (м.м. 6000Д) вызывает местные и генерализованные реакции, причем свиной и бычий чаще, чем человеческий – рекомбинантный. В таких случаях выявляются IgE и IgG-антитела и Т-клеточная сенсibilизация. Однако могут быть реакции на протамин сульфат, который содержится в пролонгированных препаратах инсулина.

**Добавки, консерванты, растворители.** *Парабены* – консерванты анестетиков, мазей, других препаратов являются алифатическими эфирами параоксибензойной кислоты, вызывают аллергические реакции, особенно у больных с непереносимостью бензоатов.

*Тимеросал (мертиолат)* – антисептик и консервант вакцин и других препаратов - нередкая причина местных и общих реакций.

*Сульфиты* – стабилизаторы, консерванты лекарств (в пище - добавки) служат причиной псевдоаллергических крапивниц, бронхоспазма, шока.

**Аллергия к латексу.** В последнее время все чаще описывается аллергия на латекс, что связано с расширением употребления изделий из него.

При обследовании медицинского персонала количество сенсibilизированных к латексу составило: в больнице – 5,8 %, а в зубо-врачебных кабинетах – 25%.

Медикаментозная аллергия на латекс наблюдается *в трех вариантах:*

- как основное профессиональное заболевание у медработников и рабочих латексно-резиновых предприятий;
- осложнение лечения больных при использовании изделий из латекса;

- в виде перекрестных аллергических реакций у больных с пищевой и другими видами аллергии.

*Диагностика* латексной аллергии включает анамнез, клинико-лабораторные данные, провокационные тесты. Выясняют контакты с латексными изделиями и возможные реакции на перчатки, катеторы, дренажные трубки, презервативы, воздушные шары, пищу (авокадо, бананы, киви, инжир, каштаны), вдыхание аэрозолей латекса по месту работы, а также непереносимость некоторых растений (фикус) в виде сыпи, отеков, астмы, ринита. Лабораторное исследование включает выявление IgE антител, а также сенсибилизированных Т-лимфоцитов на аллергены латекса; провокационные тесты – контактные кожные пробы на раствор латекса или перчаточный материал.

*Дезинфицирующие средства.* В эту группу относятся много различных веществ, которые обычно вызывают денатурацию белков и гибель микроорганизмов: хлоросодержащие, спирты, поверхностно-активные йодосодержащие, перикиси, фенолы, альдегиды и др. В них нередко входят дополняющие ингредиенты. Побочные эффекты их могут слагаться из местно-раздражающего, токсического и контактного аллергизирующего действия на кожу и аэрозольного на слизистые оболочки дыхательных путей, глаз.

### 4.3. Клиника

Клинические проявления аллергии к лекарствам различны по локализации, тяжести, течению.

#### *Клинические формы*

#### I. По распространенности:

##### 1. Генерализованные:

- анафилактический шок
- сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии)
- лихорадка
- генерализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями

##### 2. Локализованные (органные и системные):

- поражения кожи

Поражения кожи включают:

- токсикодермии с поражением внутренних органов (многоформная экссудативная эритема, синдром Лайелла, Стивенса - Джонсона)
- гематологические поражения
- васкулиты
- висцеральные (внутренних органов)
- слизистых оболочек и дыхательной системы
- нервной системы

#### II. По тяжести:

легкая, средней тяжести, тяжелая

#### III. По течению:

острая, подострая, хроническая

#### IV. По наличию осложнений:

### неосложненная, осложненная формы

Клинические проявления аллергических реакций могут быть *общими* и *местными*. К общим относятся АШ, генерализованные полиморфные сыпи, сывороточная болезнь и сывороточно-подобный синдром, поражения нервной системы. Такие реакции наблюдаются на АКДС, столбнячный анатоксин.

**Анафилактический шок (АШ)** - одно из самых тяжелых проявлений аллергии. Лекарства, особенно антибиотики, служат наиболее частой причиной шока, а клинические проявления его наиболее тяжелые, особенно при парентеральном введении препаратов. Синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона нередко индуцируются лекарствами.

**Лекарственная системная красная волчанка** - генерализованное синдромное заболевание, вызываемое лекарствами, клинически и иммунологически сходное с системной красной волчанкой (СКВ).

Она индуцируется производными гидралазина, апрессинном, адефланом, производными фенотиазина, метилдофа, новокаиномидом, индералом, сульфаниламидами, сульфасалаином, пеницилламином, изониазидом, оральными контрацептивами, бета-адреноблокаторами, препаратами лития, антибиотиками, нейролептиками и другими препаратами. Клиника характеризуется лихорадкой, болями в суставах, мышцах, плевритом, аллергическими высыпаниями, связанными с приемом препаратов. Дифференциальная диагностика основывается на следующих критериях: назначение препарата до появления клинических и параклинических признаков; обратное развитие осложнения после отмены препарата (клинические проявления синдрома исчезают, как правило, раньше, чем иммунологические); развитие аналогичной симптоматики после повторного назначения препарата.

**Поствакцинальные аллергические реакции.** Закон РФ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (1998 г) дает следующее определение поствакцинальным осложнениям: «...поствакцинальные осложнения, вызванные профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям – тяжелые и (или) стойкие нарушения здоровья вследствие профилактических прививок». С позиции такого определения легкие и средней тяжести аллергические реакции, в том числе и шок, якобы не относятся к поствакцинальным осложнениям.

### *Кожные проявления лекарственной аллергии*

**Кожный зуд** может возникать при приеме любого лекарства, но чаще его вызывают снотворные, сульфаниламиды, пенициллин, новокаин, инсулин и др. При объективном исследовании у больных находят следы расчесов. Зуд может быть распространенным и ограниченным, умеренным и нестерпимым, постоянным или пароксизмальным. Его необходимо дифференцировать с кожным зудом при сахарном диабете, почечной недостаточности, лимфопролиферативных заболеваниях, онкопатологии и др. Для лечения необходимо устранить причину, назначить антигистаминные (димедрол и др.), мази с ментолом и анестезином.

**Кожные сыпи** при лекарственной аллергии разнообразны. Мелкопятнистые сыпи появляются при расширении поверхностных кровеносных сосудов кожи. Розеолезная сыпь начинается обычно с зуда, иногда мелких красных пятен и локализуется чаще на лице и туловище. Вскоре она начинает шелушиться (3 - 4-й день). Иногда появляются новые высыпания, которые сливаются и сочетаются с другими элементами (уртикарными, пузырьными и др.). Эту розеолезную сыпь необходимо отличать от сифилитических розеол, розового лишая, кори, скарлатины.

Распространенные кожные проявления лекарственной и медикаментозной аллергии обычно относятся либо к группе токсидермий, либо к группе контактных дерматитов.

**Токсидермии** – это воспалительное поражение кожи (сыпь), представляющее собой реакцию на циркуляцию в крови веществ, обладающих сенситизирующими, токсическими, дисметаболическим и другими механизмами действия и введенных в организм пероральным, парентеральным, ингаляционным, внутривенным или трансэпидермальным способом.

**Многочисленные эксудативные эритемы.** К этой группе относятся многоформная эксудативная эритема (erythema multiforme, МЭЭ), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Каждая из этих нозологий считается крайней формой предшествующей (синдром Стивенса-Джонсона – крайняя форма МЭЭ, синдром Лайелла – синдром Стивенса-Джонсона). Различия между этими нозологиями проводятся по локализации и распространенности сыпи, характеру и интенсивности поражения кожи, вовлечению других органов. Каждая из нозологий вызывается и не медикаментозными причинами (например, инфекциями), встречаются идиопатические варианты. Доля АМТ в развитии этих синдромов возрастает пропорционально степени тяжести.

В патогенезе этих синдромов основными считаются смешанные немедленные и замедленные реакции гиперчувствительности. В клеточном инфильтрате преобладают  $CD8^+$  цитотоксические лимфоциты. Считается, что они вызывают апоптоз и гибель клеток эпителия, экспрессируя белки-перфорины. Более выраженная их экспрессия приводит к обширному панэпидермальному некрозу при синдроме Лайелла.

**z1.51. Многоформная эксудативная эритема** – острое, редко рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек, возникающее от разных причин и отличающееся характерным сочетанием многих первичных элементов сыпи (пятна, папулы, волдыри, пузырьки, пузыри).

Наиболее часто МЭЭ развивается у молодых мужчин после перенесенной герпетической или микоплазменной инфекции и в этих случаях может начинаться с продромальных явлений – болей в горле, повышения температуры, недомогания, миалгии и артралгии. При АМТ сыпь появляется сразу. Характерна сезонность – осенне-весенний периоды. Может быть вызвана как инфекцией, так и лекарственными препаратами. Наиболее часто индукторы МЭЭ - это сульфаниламиды, производные пиразолонового ряда, тетрациклины, барбиту-

раты, аспирин, диуретики, прогестерон, стрептомицин и др. Имеется ассоциация ее появления с HLA-B15.

Первичным элементом является пятно эритемы, которое в течение 2 сут. увеличивается до 1–2 см в диаметре, превращается в папулу. Сформированный элемент имеет резкие границы, более темные цианотичные края и центр с более светлой розовой полоской между ними, что придает вид бычьего глаза, ириса, или мишени. В центре пятна может располагаться папула или пузырек.

Как правило, группы таких элементов возникают в течение 1–2 нед с интервалами в несколько дней. Сыпь проходит самопроизвольно через 2–3 нед после ее первичного появления, иногда оставляя участки гипо- или гиперпигментации.

Наиболее частая локализация – тыльная и ладонная поверхность кистей и подошвенная стоп, разгибательные поверхности предплечий и голеней, наружные гениталии. Сыпь располагается симметрично. При распространенной МЭЭ поражаются практически все участки кожи, за исключением волосистой части головы.

Тяжелые буллезные формы МЭЭ характеризуются тенденцией к слиянию элементов, образованием пузырей и положительным симптомом Никольского в эритематозных очагах, общими явлениями в виде лихорадки и недомогания. Образуются эрозии на слизистых оболочках полости, носа, влагалища, полового члена, а также конъюнктивы и красной каймы губ. Появляется болезненное мочеиспускание, изменение цвета мочи на розовый или красный в зависимости от содержания эритроцитов. Может поражаться слизистая прямой кишки и перианальная область, сопровождаясь болезненной дефекацией, примесью крови в кале. Изменения кожи сопровождаются часто выраженным кожным зудом.

Таблица 3. Классифицирующие критерии разных форм МЭЭ и синдрома Стивенса-Джонсона

Форма	Пузыри	Локализация сыпи на коже	Поражения слизистых	Общие явления	Поражения внутренних органов
МЭЭ малая	Нет, Никольский –	Ограниченная (конечности)	Нет или минимальные	Нет	Нет
МЭЭ большая	Есть, Никольский +	Распространенная	Выражены, не более 1 локализации	Есть, умеренные	Нет
Синдром Стивенса-Джонсона	Есть, Никольский +	Ограниченная (лицо и туловище) или распространенная, Отторжение эпидермиса < 10 %	Выражены, 2 и более локализации	Есть, выражены	Есть

Могут быть общие симптомы в виде повышения температуры, миалгий, артралгий, поражений печени и почек. Изменения со стороны крови: лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ, СРБ. Длительность заболевания не превышает 2-3 недели. Необходимо дифференцировать МЭЭ с пузырьными дермато-

зами, ящуром, натуральной и ветряной оспой, узловатой эритемой, эрозивным дерматозом, красным плоским лишаем.

В зависимости от характера и распространенности поражений кожи, вовлечения наружных слизистых оболочек, наличия общих явлений и поражения внутренних органов выделяют малую (minor) и большую (major) формы МЭЭ и ее крайний вариант – максимальную форму или синдром Стивена-Джонсона. Классификация МЭЭ отличается и ее большую форму чаще определяют как синдром Стивенса-Джонсона. К малой форме относятся 80 % случаев МЭЭ.

4. МБК 10. L.51.2. Синдром Стивенса – Джонсона – тяжелая злокачественная эксудативная эритема (острый слизисто-кожно-глазной синдром). Поражения кожи (от 10 до 30% поверхности тела) возникают при лекарственной терапии, провоцируются переохлаждением и очаговой инфекцией. Сульфаниламиды, жаропонижающие, пенициллин, тетрациклин и другие лекарственные средства могут быть причиной этого заболевания. В этиопатогенезе участвует вирус простого герпеса и терапия в ранний период ацикловиром и преднизолоном по 30-50 мг/сутки (перорально) в течение 3-5 дней может предотвратить прогрессирование процесса [1, 5]. Отмечена ассоциация с HLA-B12, тогда как множественная эксудативная эритема ассоциирована с HLA-B5. В сосудах дермы найдены отложения IgM и C3-комплемента и фибрина, инфильтрация базофилами, моноцитами и лимфоцитами, что указывает на участие аллергических реакций II-IV типов. Характерна сезонность (осенне-весенний период).

Начало бурное с обязательным поражением слизистых оболочек. Температура 39-40°C. Боли в горле, суставах, резко выраженная саливация, герпетические высыпания на губах, слизистой рта, гениталиях, в перианальной области. На коже появляются обильные высыпания, как при эксудативной эритеме (эритематозные, папулезные и везикуло-буллезные элементы, могут быть одиночные высыпания). Пузыри сгруппированные, багрово-синюшные, с мелкими везикуляциями, фиксированные на кистях и стопах, в межпальцевых промежутках, часто с геморрагическим содержимым. На слизистых оболочках быстро образуются эрозии, которые изъязвляются и покрываются налетами грязно-серого цвета. Отмечаются стоматит, уретрит, вульвовагинит, баланопостит. Очень часто повреждается конъюнктура глаза, появляются светобоязнь, изъязвления роговой оболочки, что может привести к слепоте. Поражения слизистой носа проявляются носовыми кровотечениями, тяжелым ринитом. Могут развиваться осложнения со стороны внутренних органов – тяжелые пневмонии, плеврит, миокардит, перикардит, гломерулонефрит, поражения печени. В крови наблюдаются лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ, СРБ, лимфопения, тромбоцитопения, эозинофилопения. Нарастание тяжелых осложнений может привести к смерти. Температура может быть повышенной в течение 1 - 2 недель, затем снижается. На 4 - 6-й неделе после высыпаний остается умеренная пигментация. Длительность заболевания 4 - 6 недель.

Лечение проводится также как тяжелой формы лекарственной аллергии. Обязательны ГКС в больших дозах: 60-90 мг преднизолона внутривенно через каждые 4-6 часов. Для уменьшения обезвоживания и с целью дезинтоксикации вводят внутривенно капельно 5 % раствор глюкозы, физиологический раствор

до 1 л/сут, плазму 100 - 150 мл. Назначают антигистаминные препараты – супрастин, тавегил и др. Другие препараты имеют вспомогательное значение и ограниченное применение, тщательно оценивается возможность непереносимости по аллергоанамнезу и лабораторным тестам. Необходимы консультации офтальмолога при поражении глаз. Слизистую полости рта обрабатывают водными растворами красителей (бриллиантового зеленого, метиленового синего), раствором календулы, перекиси водорода, 10% раствором буры в глицерине; для уменьшения болей делают ванночки ротовой полости с 5 - 10 % раствором анестезина, 1 - 2 % раствором тримекаина. Чтобы ликвидировать геморрагические явления, назначают витамины С, Р, К. При угрозе инфекции применяют с учетом непереносимости антибиотики широкого спектра действия. Синдромная терапия назначается при поражениях печени, почек.

**Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз, некроэпидермолиз буллезный, синдром «обожженной кожи», буллезная эритродермия** - описан в 1956 г. Летальность 30 - 50%. Болеют в любом возрасте. Процесс полиэтиологичен. Иногда его трудно дифференцировать от других тяжелых токсикодермий и он начинается как многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона, между которыми много общего. Различия между ними определяются по форме и распространенности поражения: при поражении менее 30% поверхности тела и слизистых оболочек и преобладании пузырей – это синдром Стивенса-Джонсона, более 30% с некролизом и отслойкой эпидермиса – синдром Лайелла.

Выделяют 4 варианта поражений. При первом аллергическая реакция развивается на инфекцию, преимущественно на стафилококк, и чаще встречается в детском возрасте, характеризуясь особой тяжестью с поражением слизистых оболочек. Второй вариант - аллергическая реакция на лекарства. К третьему варианту относят случаи синдрома Лайелла, когда не установлена причина развития заболевания. Четвертый вариант - смешанный, возникающий при комбинации инфекции и лекарств как токсико-аллергический процесс. В его основе лежат аллергические реакции I-IV типов и псевдоаллергические. Эти реакции приводят к выделению большого количества медиаторов и цитокинов (ИЛ-1, ФНО $\alpha$  и др.), которые вызывают повреждение клеток и тканей. Цитокиновый каскад, запускаемый аллергической реакцией, является основой всех тяжелых токсикодермий, нередко возникающих как более легкие формы в виде генерализованных эритем, крапивниц и экссудативных эритем. Клиническая картина обусловлена токсико-аллергической реакцией, гемодинамическими и метаболическими расстройствами.

Непосредственной причиной развития синдрома Лайелла являются антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, барбитураты, пиразолоновые производные и другие препараты. Он чаще развивается у лиц, имеющих HLA-B12.

Реакция нередко развивается на фоне бактериальной инфекции, способствующей сенсибилизации.

Заболевание развивается через 10 ч - 21 день с момента приема лекарства. Вначале может быть обычная крапивница, эритема или полиморфная сыпь, по поводу которых больным назначают хлористый кальций или антигис-

таминные препараты. Но симптомы не исчезают, а нарастают и больным назначают недостаточные дозы (до 60 мг) преднизолона внутривенно однократно в сутки; процесс нарастает, сыпь становится генерализованной. Мы считаем недостаточность терапии глюкокортикостероидами на ранних этапах лекарственной аллергии основной причиной развития в последующем тяжелых токсикодермий и синдрома Лайелла.

Начало острое, внезапное. Появляются озноб, рвота, понос, головная боль, боль в горле, суставах, мышцах. В течение нескольких часов температура повышается до 39 – 40°C. Возникают болезненность и жжение кожи, затем появляется сыпь в виде эритематозных болезненных и слегка отечных пятен различной величины, частично сливающихся между собой и локализирующихся на коже лица, туловища, конечностей и слизистых. Часто пятна приобретают синюшно-пепельную окраску. На фоне распространяющейся эритемы образуются дряблые тонкостенные неправильной формы пузыри, размером от ореха до ладони и больше, местами сливающиеся между собой. Содержимое пузырей серозное или серозно-кровянистое. На месте вскрывшихся пузырей кожи и слизистых образуются обширные эрозии. Они отделяют обильный серозный или серозно-кровянистый экссудат, что приводит к быстрому обезвоживанию организма. Наблюдается резко положительный симптом Никольского - при надавливании пальцем на кожу эпидермис отслаивается, обнажая эрозивную поверхность. Участки, лишенные эпидермиса, напоминают ожог II - III степени. Неотторгшийся эпидермис выглядит как гофрированная бумага. Очень выражена гиперестезия - даже прикосновение простыни причиняет боль. Кожа кистей снимается, как перчатка. Язык обложен грязно-желтым налетом, отечен, рот открывается с трудом, в зеве множество эрозий. На губах засохшие корочки. Полость рта и язык представляют сплошную раневую поверхность. Конъюнктивы гиперемированы.

Нарастают головные боли, заторможенность, потеря сознания, симптомы менингоэнцефалита, гемипарез, бульбарные расстройства, тонические судороги. Присоединяются острый гломерулонефрит с анурией, протеинурией, гематурией, гепатит с увеличением печени, ее ферментов и билирубина в крови. Могут возникнуть пневмония, перфорация кишечника, абсцессы головного мозга, селезенки. Усиливается сердечно-сосудистая недостаточность, артериальное давление падает, пульс учащается, имеются нарушения ритма и проводимости.

В крови отмечаются лейкоцитоз до  $25 \times 10^9/\text{л}$ , затем лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, моноцитоз, эозинофилопения, увеличение СОЭ, СРБ, снижение содержания альбуминов, фактора Виллебранда. Снижение уровня последнего связано с цитолизом эндотелиальных клеток из-за тотального васкулита. Снижаются уровни Т- и В-лимфоцитов, Тх и Тс, фагоцитоза, IgG, М, А, комплемента, что приводит к возникновению иммунодефицита и возможности возникновения сепсиса. В моче белок, эритроциты. На 5 - 8-е сутки часть эрозий может трансформироваться в обширные поверхностные, вяло заживающие язвы. При благоприятном течении на 6 - 10-е сутки уменьшаются гиперемия, отечность кожи, постепенно эпителизируются эрозии и язвы, возникает шелу-



шение. Температура снижается до субфебрильной. На 3 - 4-й неделе на месте эрозий остаются бурые пигментированные пятна, заживают изъязвления.

Прогрессирование заболевания в типичных случаях характеризуется наступлением последовательных стадий: 1) эритематозной - сопровождается эпикутанными симптомами, появлением эритемы, уртикарных высыпаний, возбуждением, лихорадкой; 2) буллезной - появляются пузырчатые элементы, сливающиеся между собой и охватывающие значительные участки эпидермиса, что ведет к гиповолемии, сгущению крови, гипопротенемии и гипоксии; 3) десквамационной - пузыри лопаются и отмечается отслойка эпителия, а через эрозивную поверхность теряется большое количество лимфы; 4) репарационной - развивается при благоприятном течении процесса, ведет к улучшению состояния.

Могут быть три типа течения синдрома Лайелла: сверхострое с летальным исходом; острое с присоединением токсико-инфекционного процесса и вследствие этого с возможным летальным исходом; благоприятное, когда процесс разрешается на 6 - 10-е сутки. При тяжелой форме в течение первых 2 - 6 суток прогрессивно увеличивается площадь поражения кожи и слизистых оболочек, появляются симптомы тяжелой патологии почек, легких, сердца. Смерть может наступить в связи с развивающимися токсическими поражениями, обезвоживанием, анурией, комой.

*Лечение* проводится в реанимационном отделении. Важно разграничить синдром Лайелла стафилококковый и лекарственной этиологии. Этому помогают: 1) выделение стафилококка в отделяемом из носа, глотки, конъюнктивы, кожных повреждений; 2) проявления аллергии на лекарственный препарат, который вводился ранее и вызывал аллергию, усиление симптомов заболевания после дальнейшего введения аллергена; 3) возраст пациента; 4) гистологические исследования; 5) клиническая картина. Больной изолируется, соблюдаются условия строгой асептики, организуется индивидуальный пост по уходу. Проводится дезинтоксикационная и корригирующая терапия внутривенно капельно: гемодез, плазма крови, плазмозамещающие жидкости - реополиглюкин, полиглюкин, гидролизат казеина, 10% раствор альбумина, раствор Рингера, физиологический раствор и др. Суточный объем жидкости доводится до 4 - 5 л под контролем гемодинамики и центрального венозного давления. Противоаллергический эффект достигается введением ГКС: преднизолон внутривенно по 90 мг через 4-6 часов или дексазон 30 мг/сут, при ухудшении состояния доза ГК должна быть увеличена до 1500 мг/сут (в расчете на преднизолон). В случае отсутствия видимого эффекта от преднизолона после первых суток, необходимо его заменить дексаметазоном или другим препаратом. По показаниям применяют трасилол и контрикал, синдромную терапию, плазмаферез, гемосорбцию, иммуностимуляторы.

Эрозированные участки обрабатывают гидрокортизоновой (или другой) мазью, цитралем. Полость рта ополаскивают слабым раствором перекиси водорода, перманганата калия, водными растворами метиленового синего, бриллиантового зеленого. Обычно назначают антибиотики широкого спектра действия, не обладающие перекрестными свойствами с препаратами, вызвавшими

заболевание, с учетом аллергоанамнеза и лабораторных тестов. Мы применяли для подбора антибиотиков прямую и непрямую реакции выброса ионов калия и/или РПГ. При стафилококковой инфекции вводят противостафилококковый гамма-глобулин.

В диете должно содержаться достаточно легкоусвояемого белка в виде творога, яиц, сливок; калорийность не менее 3000 - 3500 кал; обильное питье. Чтобы улучшить процессы синтеза белка, вводят анаболические гормоны. Все лечение осуществляется под контролем гемодинамических, водно-электролитных, кислотно-щелочных показателей и азотного баланса. После улучшения состояния возможны остаточные явления и осложнения стриктуры пищевода, гортани, поражения глаз и др.

**Сывороточная болезнь (СБ) и сывороточноподобный синдром (СПС).** Аллергенами при СБ служат чужеродные белки, используемые в качестве лечебных препаратов. Это вакцины, ксеногенные профилактические и лечебные иммунные антисыворотки (противостолбнячная, противогриппозная, противодифтерийная, антирабическая, антилимфоцитарная, против яда змей и другие), белковые чужеродные (ксеногенные) гормоны (АКТГ, инсулин), вакцины, анатоксины (стафилококковый, дифтерийный, столбнячный и др.); церебролизин, цито-мак и др. Аллогенные сыворотки и иммуноглобулины, рекомбинантные цитокины тоже могут быть причиной СБ. Многие препараты, в первую очередь пенициллины, могут вызывать проявления СБ. Этот, так называемый, *сывороточноподобный синдром*, встречается чаще, чем СБ.

Возможны перекрестные реакции на пищу. После СБ на церебролизин (гидролизат мозгового вещества свиней) возможна реакция на свиное мясо. Аналогичное явление известно после употребления в пищу кумыса или других продуктов из конского мяса у лиц, которые перенесли СБ после иммунизации сыворотками, приготовленными из крови гипериммунизированных лошадей.

*Основные симптомы* болезни появляются через 7-12(6-21) суток после введения сыворотки или другого белкового препарата. Ранними признаками, как правило, могут быть повышенная температура, кожные проявления, увеличение лимфатических узлов (от артралгий до развития полной картины острого артрита).

#### ***Медикаментозные фотозависимые токсидермии и дерматиты***

Фотозависимые медикаментозные токсидермии – это группа сыпей, представляющих воспалительную реакцию на введенные системно медикаменты, развившуюся под действием ультрафиолетового излучения (УФ).

Фотозависимые токсидермии делят на *токсические* и *аллергические*. Токсические - зависят от дозы препарата и облучения, развиваются через 4–8 ч после введения препарата под действием УФ лучей длиной 280–340 нм (А). Токсические и аллергические токсидермии вызываются рядом препаратов.

Клиническая особенность *фотозависимых токсидермий* – локализация сыпи на открытых инсоляциях участках кожного покрова (лицо, руки).

Для возникновения фотоаллергического дерматита требуется присутствие в коже *вещества-фотосенсибилизатора* и воздействие на нее *солнечного света* ультрафиолетового спектра от 2800 до 4500 нм или от 280 до 450 нм.

*Клинические проявления контактного фотоаллергического дерматита* сопровождаются эритемой, отеком, везикулами и экзаметозными поражениями. Для их возникновения характерны период сенсибилизации (2-3 недели), развитие у чувствительных людей, появление антител, провоцирующее облучение ультрафиолетовыми лучами.

Лечение сводится к отмене препарата, после которого сыпь проходит в течение недели, как и при солнечных ожогах. Местно применяют холодные компрессы. Аллергические фотоксидермии после отмены препарата обычно разрешаются в течение 3 нед.

#### *Лекарственный контактный аллергический дерматит (КАД)*

*Причины:* аминогликозиды (неомицин), парабеновые эфиры, мертиолят и другие консерванты, а также бензокаин, добавляемые в различные кремы.

Ланолин – основа мазей и любые лекарства в их составе (антибиотики, салицилаты и др.) могут индуцировать дерматит у предрасположенных больных. Часто он возникает как вариант профессиональной аллергии у – медицинских работников, фармацевтов и рабочих фармацевтических предприятий. Иногда сочетается с реакциями на красители.

В клинике КАД различают острую, подострую и хроническую формы и легкое, средней тяжести и тяжелое течение. *Острая форма* характеризуется развитием эритемы, отека, папулезной и везикулезной сыпи на участках кожи, контактировавших с аллергеном.

*Хроническая форма* КАД формируется после длительного контакта с аллергеном, например, профессиональным и обычно обозначается как профессиональная экзема.

Подтверждением диагноза служит *прекращение* процесса после устранения подозреваемого аллергена. В ряде случаев используют диагностические аппликационные пробы, обычно в период ремиссии.

*Дифференцируют* КАД от атопического дерматита, микробных и микотических экзем и других дерматозов.

В острый период дерматита используют *глюкокортикоиды*, первые 4 дня по 40 мг перорально преднизолона или соответственно другого препарата, затем при необходимости 4 дня по 20 мг и по 10 мг, после чего отменяют. Иногда начальные дозы вводят внутривенно по 60– 90-120 мг преднизолона, после чего продолжают лечение меньшими пероральными дозами 2-3 недели. На пораженные участки наносят примочки белой глины, жидкости Бурова, болтушки, растворы борной кислоты, делают холодные водные компрессы.

Местно применяют фторпроизводные глюкокортикоидные мази 6-8 раз в сутки (фторокорт, синалар, флуцинар и др.), не содержащие других веществ, которые могут провоцировать реакцию. Аппликационные повязки с мазью способствуют лучшему проникновению препарата в кожу. Перорально и парентерально (но не местно) используют антигистаминные препараты, тиосульфат натрия (последний малоэффективен).

*Эритемы* возникают в виде крупных гиперемированных пятен. Могут предшествовать образованию буллезных элементов. В течение 2 - 3 дней, будучи яркоокрашенными и отечными, очаги эритемы начинают шелушиться.

Эритемы 9-го дня характеризуются поражениями кожи, возникающими на 8 - 10-й, чаще на 9-й день приема осарсола, солей висмута, препаратов золота, ртути, реже антибиотиков, сульфаниламидов, барбитуратов, хинина и т. п.

**Крапивница и отек Квинке.** Крапивница часто сопровождается отеком Квинке, но может быть изолированной. Развивается через 1–2 нед после первичного введения препарата, при его повторном введении через 12–36 ч. Псевдоаллергические формы крапивницы проявляются в первые часы после приема препарата (см. гл. 10).

Аллергическая крапивница вызывается очень большим числом препаратов, чаще всего бета-лактамами антибиотиками и рентгеноконтрастными веществами, является более опасной для пациента, поскольку при ней может одновременно развиваться отек языка и мягких тканей полости рта, бронхоспазм, гипотензия, анафилактический шок.

### *Аллергические заболевания слизистых оболочек*

**Аллергический ринит** чаще наблюдается у работников аптек, фармацевтической промышленности, медсестер. Он может быть острым, хроническим, рецидивирующим, часто осложняется полипозом носа, синуситом.

**Бронхиальная астма (БА)** у медицинских работников, фармацевтов и рабочих, постоянно контактирующих с препаратами, возникает в двух формах: atopическая и псевдоаллергическая и в нескольких вариантах.

**Клинические проявления лекарственной аллергии во рту и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)** могут быть в виде стоматита, гингивита, глоссита, хейлита, гастрита, энтероколита.

**Поражения внутренних органов** встречаются даже при локализованных кожных формах ЛА (сыпи, крапивницы и др.).

Заподозрить аллергическую реакцию, локализованную в органе, можно на основании следующих признаков:

- в анамнезе есть указания на аллергические реакции, в том числе на лекарства
- обострение заболевания внезапны, нередко на фоне улучшения, связаны с приемом препарата
- наличие эозинофилии крови, мокроты, экссудатов
- в биопсиях имеется эозинофильная инфильтрация
- отсутствие данных об иной природе заболевания (инфекции и пр.)
- эффективность антигистаминных и антимадиаторных средств на фоне отмены препарата

Доказательством служат положительные лабораторные и, по возможности, кожные тесты с предполагаемым препаратом-аллергеном.

**Острый панкреатит** может возникать при лечении кортикостероидами, АКГГ, салуретиками, антикоагулянтами, тетрациклинами, цитостатиками и т. д. Аллергические механизмы нередко сочетаются с токсическими.

**Поражения печени** при ЛА делят на гепатоцеллюлярные (изменения гепатоцитов), холестатические (отрицательное действие препаратов на секрецию желчи), сосудистые (поражение сосудов печени), смешанные типы. Изменения по типу *паренхиматозного гепатита* индуцируют противотуберкулезные сред-

ства, транквилизаторы, антидепрессивные, противосудорожные средства, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты. Повреждения изониазидом обусловлены накоплением токсического метаболита – ацетилгидразина. Клинически картина напоминает вирусный гепатит. Механизмы гепатитов имеют сочетанный характер: токсический, аллергический, апоптозный, метаболический. При применении фторотана и галотана (жидкость для ингаляционного наркоза, стабилизированная тимолом) выявляются антитела к индуцированным им печеночным неоантигенам. Гепатиты, индуцированные некоторыми препаратами, иногда клинически не отличаются от хронического активного гепатита.

*Поражения почек* включают: аллергический гломерулонефрит (АГ), нефротический синдром, нефротические реакции, острый интерстициальный нефрит. *Гломерулонефриты* индуцируются антибиотиками, солями золота, сульфаниламидами, новокаином, вакцинами. Патогенез обусловлен отложением депозитов иммунных комплексов в стенке сосудов почек. Некоторые медикаменты обуславливают нарушение антигенной структуры базальной мембраны нефрона, способствуя индукции аутоантител и аутоиммунному поражению почек по типу нефротического синдрома и синдрома Гудпасчера.

*Аллергические реакции в сердечно-сосудистой системе* могут проявляться в виде тахикардии, экстрасистолии, блокад, ишемии миокарда вплоть до развития инфаркта миокарда, миокардита, васкулита. Антибиотики вызывают аллергические поражения с клиникой стенокардии, а сыворотки, сульфаниламидные препараты - инфаркт миокарда.

*Лекарственные аллергические васкулиты* встречаются при применении сульфаниламидов, пенициллина, тетрациклина, левомецетина, производных тиомочевины, противомаларийных средств, ацетилсалициловой кислоты, фенацетина, фенотиазина, йодидов. Элементы сыпи при аллергических медикаментозных васкулитах представлены пятнами (пурпура), папулами (пальпируемая пурпура), волдырями (уртикарный васкулит), реже геморрагическими пузырярями (буллезная форма), язвами (некротизирующий васкулит).

*Аллергический миокардит* возникает на антибиотики, сульфаниламиды, пирозолоновые производные, витамины группы В, новокаин, ацетилсалициловую кислоту и др. Доказаны непосредственная фиксация IgE-антител на миокардиоцитах и раздражение клеток при контакте антител с аллергеном. Клинические симптомы лекарственного миокардита развиваются в течение нескольких дней с момента введения препарата. Возникают одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, тахикардия, экстрасистолия, может быть аритмия, понижение АД, расширение границ сердца. Тоны его приглушены, систолический шум на верхушке. Иногда ритм галопа. Выделяют три типа ЭКГ-изменений: ишемический, гипоксический, нарушение проводимости.

*Гематологические синдромы* являются наиболее частой формой побочного действия лекарств. Наблюдаются тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, эозинофилия.

*При гемолитической анемии* клеткой-мишенью является эритроцит. Гемолиз развивается вследствие иммунологической реакции, но может быть и в

результате токсического эффекта лекарства. Клиническая картина характеризуется синдромом внутрисосудистого гемолиза: фебрильной температурой, рвотой, болями в животе, гепатомегалией, гематурией, гемоглобинурией. Характерна нормохромная анемия с ретикулоцитозом, гипербилирубинемия за счет прямого билирубина.

Наиболее часто этиологической причиной *тромбоцитопении* служат хинин, хинидин, гепарин, бактрим, соли золота, сульфаниламиды, фенилбутазон, рифампицин, ацетилсалициловая кислота, дигитоксин, гидрохлортиазиды, барбитураты, ПАСК и др. Одновременно определенную роль могут играть напитки, содержащие хинидин, фрукты и бобовые культуры. Основной признак заболевания - тромбоцитопеническая пурпура.

*Агранулоцитоз* вызывается амидопирином, сульфаниламидами, анальгином, бутадиином, фенацетином, изониазидом, барбамилом, диакарбом, стрептомицином, ПАСК. Клиническая картина может варьировать от относительно легких форм до тяжелых с развитием септикопиемической инфекции.

*Эозинофилия* - увеличение количества эозинофилов в крови, патологических секретах, костном мозге выявляется при поражениях миокарда - эозинофильных миокардитах, легких - эозинофильных пневмониях, кишечника - эозинофильных колитах. Эозинофилия без каких-либо признаков патологии возникает при использовании многих медикаментов. Обычно количество эозинофилов достигает 20 - 25%, иногда 40 - 50%. Соли золота - одна из частых причин эозинофилии при лечении ревматоидного артрита.

#### 4.4. Диагностика

Дифференцируют лекарственную аллергию и аутоиммунные, инфекционные и паразитарные заболевания, в основе которых лежат тоже гиперергические реакции. Когда установлен аллергический характер заболевания, выясняют его связь с определенным препаратом-аллергеном, вид и механизм аллергии.

*Диагностическими критериями ЛА* служат следующие признаки: 1) установление связи клинических проявлений с приемом лекарства; 2) смягчение или исчезновение симптомов после отмены и обострения; 3) отягощенный по аллергии личный и семейный анамнез; 4) хорошая переносимость препарата в прошлом; 5) исключение других видов побочного действия (токсического, фармакологического и пр.); 6) наличие латентного периода сенсibilизации - не менее 7 дней; 7) сходство клинических симптомов с проявлениями аллергии, но не с другим эффектом; 8) положительные аллергологические и иммунологические тесты.

Жалобы больного при аллергии могут быть весьма разнообразными и зависят от локализации поражений (кожа, верхние дыхательные пути, кишечник, внутренние органы).

*При сборе лекарственного анамнеза* обращают особое внимание на переносимость лекарств и возможные источники сенсibilизации к ним с учетом того, что могут быть скрытые контакты. Поэтому дополнительно к обычному анамнезу необходимо выяснить следующее:

1. Лечился ли больной ранее какими-либо препаратами, были ли на них реакции и как они проявлялись: применялись лекарства (перорально, подкожно, внутривенно); были ли многократные курсы; возникали ли реакции на мази и капли; вводились ли вакцины и сыворотки, были ли на них отрицательные реакции; в чем они выражались; нет ли связи между непереносимостью разных лекарств, вакцины и яиц и т. д.; имеются (имелись) грибковые заболевания и нет ли связи с непереносимостью антибиотиков.

2. Нет ли профессионального контакта с медикаментами и с какими; не возникали ли на них аллергические реакции; обостряются ли они на работе и уменьшаются вне ее; усиливаются ли симптомы других заболеваний.

3. Нет ли связи с другими видами аллергии; наличие пищевой аллергии; переносимость пищевых добавок (тартразина), напитков и др.; нет ли химической, бытовой или профессиональной аллергии; нет ли поллиноза, астмы и других аллергических заболеваний.

**Итоговый вывод:** если в анамнезе имеются четкие указания (или записи в истории болезни) на аллергию к препарату, то его и лекарства, имеющие перекрестно реагирующие общие детерминанты, больному вводить нельзя и ставить провокационные тесты (кожные и др.) с этим препаратом не рекомендуется.

Рекомендуется лабораторное обследование. Оно крайне необходимо, если анамнез неясен (больной не помнит, на какой препарат был шок) или его невозможно собрать (бессознательное состояние).

В острый период аллергического заболевания специфические тесты нередко бывают отрицательными, а тестирование аллергенов на больных может усилить обострение. Поэтому такое обследование проводят обычно в период ремиссии. Альтернативой к тестам на больном служит лабораторное обследование.

Аллергологическое обследование включает два вида методов: 1) лабораторные методы, которые должны предшествовать тестам на больном; 2) провокационные тесты на больном.

При оценке обследования больного всегда следует помнить, что при положительном лабораторном и/или провокационном тесте у больного возможна реакция на испытуемый препарат и необходима его замена. В случае отрицательных тестов (особенно, если ставится один) возможность реакции не исключается.

*Общие показания для применения лабораторных методов выявления ЛА:*

- больные с непереносимостью лекарств
- больные сотягощенным аллергоанамнезом
- больные с профессиональной аллергией (для постановки диагноза и трудоустройства)
- неясные случаи для диагностики, подозрения на висцеральные формы ЛА
- необходимость исключения ПАР при введении лекарств и медикаментов больным с предрасположенностью к ПАР
- желание больных и/или врача (перед введением лекарства, операцией и др.).

**Обязательные показания** для предварительного лабораторного обследования больных на переносимость лекарств:

- шок, тяжелые токсидермии в анамнезе на неизвестный препарат и необходимость лекарственной терапии
- для обследования детей раннего возраста и взрослых с непереносимостью лекарств, когда кожные пробы недемонстративны или отрицательны на гистамин
- при обширных поражениях кожи (тяжелые токсидермии) и необходимости подбора переносимых препаратов (антибиотики и др.)
- на фоне приема антимедиаторных средств, при необходимости введения потенциально опасных лекарств и медикаментов.

**Специфические методы** аллергодиагностики направлены на:

- выявление свободных IgE-антител в сыворотке крови;
- обнаружение антител, связанных с лейкоцитами (базофилами, нейтрофилами, тромбоцитами и др.);
- определение Т- и В-лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену.

#### *Определение IgE-антител в крови*

Метод ИФА выявляет только «избыток» IgE свободных антител в сыворотке крови, но не определяет антитела, связавшиеся с базофилами и другими лейкоцитами. Поэтому **отрицательный тест не гарантирует отсутствие у больного «вооруженных» IgE базофилов** и развитие аллергической реакции.

*Протокол минимального комплекса методов включает:*

1. Определение в сыворотке крови IgE и IgG-антител к препарату методом ИФА и в непрямом тесте дегрануляции базофилов.
2. Определение суммарных антител, связанных с лейкоцитами больного в прямых реакциях выброса ферментов (миелопероксидаза, триптаза) и дегрануляции базофилов.

#### *Провокационные тесты на больном*

С целью профилактики осложнений, чтобы выявить сенсибилизацию к лекарству, в случае необходимости введения его больному, используют различные провокационные тесты: кожные, подъязычные, пероральные, интраназальные, ингаляционные и др. Однако следует учитывать возможность осложнений и шоковых реакций даже на микрограммы препарата.

**Показания:** наличие аллергических реакций в анамнезе на лекарства, медикаменты, химические препараты, необходимость введения лекарств любым путем.

**Условие:** предварительное лабораторное обследование для выявления аллергии.

Все провокационные тесты должны выполняться *по строгим правилам и с учетом анамнеза:*

1. Пробы не ставят с лекарствами, на которые были анафилактические реакции. При необходимости уточнения и подтверждения непереносимости с препаратами ставят лабораторные тесты, которые должны предшествовать ПТ.
2. В процедурных кабинетах должен быть противошоковый набор.



3. Необходимо соблюдать последовательность постановки проб: от менее чувствительных, но и менее опасных (накожные, скарификационные, прик-тест) к более чувствительным, но и более опасным (внутрикожные).
4. Всегда обязательна параллельная постановка контрольных проб с растворителем препарата (физиологический раствор) или плацебо, с которыми сравнивают реакцию.
5. Концентрация испытуемого препарата должна быть оптимальной. При высокой сенсибилизации у больного (в анамнезе шок на неизвестный препарат) тестирование необходимо начинать с минимальных концентраций, в 100 - 1000 раз меньше терапевтической (или 1% от терапевтической дозы), и затем повторять пробы с 10-кратно увеличенными концентрациями до испытания терапевтической. Препарат можно вводить, если отрицательна внутрикожная проба на терапевтическую концентрацию.
6. Препарат не должен обладать раздражающим и токсическим действием на кожу, слизистые в испытуемой концентрации, не должен изменять pH растворителя в кислую или щелочную сторону.
7. Необходимо строго соблюдать технику выполнения проб.
8. Диагностические пробы, выполняемые с профилактической целью, ставят не ранее чем за 48 ч до предполагаемого лечебного применения препарата, так как чувствительность к препарату может изменяться.

Частота положительных тестов с течением времени снижается: через 3 мес. после перенесенной реакции тестирование положительно в 50 - 80%, через год - в 20, через 5 лет - в 11% случаев, а у леченных пенициллином без аллергических проявлений - в 3-7%.

**Кожные пробы.** Положительные кожные пробы указывают на наличие сенсибилизации к аллергену. Возможна скрытая, клинически не проявляющаяся сенсибилизация. С другой стороны, кожные пробы могут быть отрицательными и при наличии клиники аллергии. Только при совпадении результатов кожных проб с анамнезом, клиникой и лабораторными данными этиологический диагноз становится несомненным.

Кожные пробы противопоказаны: 1) в острый период аллергического и любого другого средней тяжести или тяжелого заболевания, при легком течении заболевания вопрос решается индивидуально, с учетом возможных осложнений; 2) во время беременности, кормления ребенка и первых 2 - 3 дней менструального цикла; 3) при отсутствии убедительного анамнеза и предварительного обследования, свидетельствующих об аллергическом характере заболевания. Однако, при необходимости введения лекарства больному с отягощенным или неясным анамнезом необходимо поставить пробу после исключения аллергии препарата в лабораторных тестах.

Накожные пробы (капельные, аппликационные, компрессные) выполняют путем нанесения препарата на обезжиренную кожу.

**Скарификационную пробу** ставят при средней степени сенсибилизации. Кожу внутренней поверхности предплечья обезжиривают 70° спиртом и после его высыхания на расстоянии 2,5 - 4 см наносят капли различных аллергенов с помощью разных шприцев, а также их растворитель и 0,01 % раствор гистами-

на. Через нанесенные капли стерильными скарификаторами или инъекционными иглами делают две параллельные поверхностные царапины длиной по 5 мм с промежутком между ними 3 мм так, чтобы не повредить сосуды кожи и не вызвать кровотечения.

**Проба уколом (prick-тест)** делается специальным скарификатором (1 мм) на глубину около 1 мм (чтобы не было кровотечения) через каплю аллергена (контроль – растворитель и 0,1 % раствор гистамина). Реакции оценивают через 20 мин (немедленные), 4 часа – отсроченные, 24-48 часов – замедленные по наличию гиперемии и папулы (от – до ++++).

**Внутрикожные пробы** показаны, когда поставленные накожные и скарификационная или проба уколом отрицательны. После обработки кожи 70° спиртом вводят внутрикожно 0,02 мл (не более 0,05 мл) испытуемый препарат на расстоянии 2 см. Все реакции оценивают через 20 мин (немедленные), 4 часа – отсроченные, 24-48 часов – замедленные по наличию гиперемии и папулы (от – до ++++).

**Интерпретация результатов специфических кожных проб:** положительные кожные пробы лишь подтверждают наличие сенсибилизации к аллергену и для окончательных выводов необходима корреляция их результатов с анамнезом, клиническими данными, провокационными тестами на шоковом органе и лабораторными исследованиями.

*Кожные пробы могут быть ложноотрицательными* (т. е. отсутствие реакции при наличии аллергии):

1. В случаях угнетения кожных реакций на фоне приема антигистаминных препаратов, кортикостероидов, β-адреномиметиков (адреналина, изадрина и др.); в связи с возрастными особенностями реактивности кожи (у детей до года жизни, иногда у пожилых людей).

2. При недостаточной чувствительности кожи, обусловленной ее гистофизиологическими особенностями, слабой фиксацией в ней реагинов, но высокой сенсибилизацией (например, слизистых оболочек) тканей шоковых органов.

3. При низкой концентрации аллергена.

4. Если аллергеном является не исходное вещество, а продукты его метаболизма в организме, что нередко встречается при лекарственной аллергии (например, к пенициллину).

5. При десенсибилизации аллергеном из-за постоянного контакта с ним.

*Ложноположительные пробы могут встречаться:*

1. В случаях псевдоаллергических реакций на испытуемое вещество, когда оно выступает как либератор медиаторов.

2. Если вводимый препарат обладает раздражающими свойствами.

3. При постановке проб в острый период аллергической реакции, когда кожа повышено реагирует на любой раздражитель.

4. При введении внутрикожно больших объемов (более 0,15 мл) растворов, вызывающих дегрануляцию тучных клеток от сдавливания ткани.

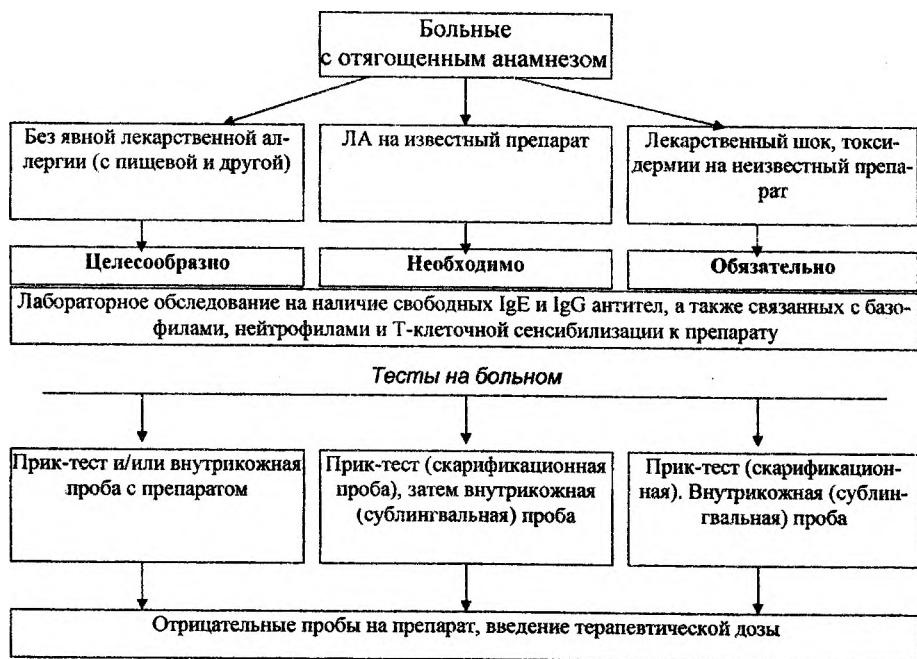
5. В случаях недостаточной чистоты препарата аллергена, наличия в нем примесей и других веществ, вызывающих аллергическую реакцию.

**Подъязычный тест** используется для диагностики лекарственной аллергии, особенно в случаях, когда невозможно поставить кожные пробы. Под язык больной кладет 1/4 или 1/8 таблетки лекарственного препарата или 1/4- терапевтической дозы растворенного препарата, нанесенного на кусочек сахара. При положительной пробе через 5 – 25 мин могут возникнуть отек губ, языка, зуд кожи, жжение, слюноотделение и другие симптомы аллергии. Необходимо удалить остатки аллергена, промыть полость рта водой, принять антигистаминные препараты или симпатомиметики.

### **Профилактика лекарственной аллергии**

*Сбор аллергоанамнеза* является первым этапом профилактики ЛА. Больной без отягощенного аллергией анамнеза: в прошлом не имел каких-либо аллергических заболеваний и хорошо переносил все лекарственные средства, пищевые продукты, контакты с бытовыми химическими веществами или никогда ранее не принимал лекарства. Такого больного предварительно можно не обследовать.

Больные с отягощенным анамнезом, наоборот, требуют обследования с целью диагностики скрытой предрасположенности или явной аллергии. По степени риска их можно разделить на три группы (рис. 6). Всех их следует первоначально обследовать лабораторно на предмет переносимости препаратов, необходимых для лечения.



**Рис. 6. Алгоритм тактики обследования больных с отягощенным аллергоанамнезом**

Группа с *первой степенью риска* - люди, у которых нет непереносимости лекарственных веществ, но они страдают различными аллергическими заболеваниями. Для профилактики лекарственной аллергии и анафилактического шока *после лабораторного обследования* им проводят скарификационные тесты или сублингвальные пробы с необходимыми лекарствами накануне введения. Сублингвальные пробы используют при пероральном применении препарата.

Группу со *второй степенью риска* составляют больные, у которых в анамнезе имеется непереносимость (крапивница, сыпь) какого-либо известного препарата, или страдающие пищевой и химической аллергией. После лабораторного обследования кожные пробы ставят им в такой обязательной последовательности: первоначально наиболее безопасные капельные или аппликационные (компрессные), затем, в случае отрицательных результатов, более чувствительные: тест уколом, скарификационные или сублингвальные. После отрицательной скарификационной пробы необходимо провести также внутрикожную, а уже затем вводить терапевтическую дозу требуемого лекарства. В ясных, неопасных случаях можно опустить этап накожных проб, но скарификационные или тест уколом обязательны.

Кожные пробы можно заменять сублингвальными и пероральными (лейкопенический тест) в случае использования таблетизированных лекарств.

У лиц с *третьей степенью риска* в прошлом наблюдались тяжелые лекарственные аллергические реакции (шок, токсикодермии и др.). Они не переносят многие лекарства, сходные по химическому строению, а также препараты других химических групп. Контактные пробы на первом этапе обследования противопоказаны. Больных необходимо обследовать лабораторно. При отрицательных результатах комплекса лабораторных методов (см. выше) больным делают кожные пробы с необходимым лекарством в той же последовательности, что и больным второй группы риска. В случае отрицательных проб больным дают (вводят) пробные дозы препарата (0,01-0,1 терапевтической), если реакции нет - вводят терапевтическую дозу лекарственного препарата.

#### 4.5. Лечение

По тяжести проявлений и возможным последствиям, даже в легкие случаи, лекарственных аллергических реакций и состояния потенциально представляют угрозу жизни больного. Это связано с возможностью быстрой генерализации процесса в условиях относительной недостаточности проводимой терапии, ее запаздыванием по отношению к прогрессирующей аллергической реакции. Склонность к прогрессированию, утяжелению процесса, возникновению осложнений - характерная черта аллергии вообще, но особенно - лекарственной.

С этих позиций терапия ЛА - это комплекс *несложных мероприятий*, включающих различные средства в зависимости от тяжести процесса и наличия специфических и неспецифических осложнений и синдромов.

Как правило, при всех проявлениях лекарственной аллергии *необходимо отменить все ранее применявшиеся препараты*, так как и в случаях кажущейся очевидности причины - реакция на непосредственно введенный препарат - возможно, что она явилась следствием ранее принятого внутрь препарата или введенного даже несколько дней назад. Поэтому оставляют только препараты, не-

обходимые по жизненным показаниям (инсулин - больному диабетом, антибиотик - при сепсисе и т. д.).

У больных с лекарственной аллергией нередко бывает пищевая аллергия. Поэтому им необходима основная гипоаллергенная диета, в которой ограничиваются углеводы и исключаются все продукты крайних вкусовых ощущений (соленое, кислое, горькое, сладкое), а также копчености, специи и др. При наличии пищевой аллергии назначается элиминационная диета. Показано обильное питье воды и чая, но не сложных окрашенных напитков (аллергия к красителям).

В ряде случаев требуется срочно решать вопрос о возможности использования тех или иных других препаратов. Такую оценку целесообразно проводить, начиная с лабораторных тестов (реакция повреждения гранулоцитов, выброса ионов калия, непрямой тест Шелли и т. д.), результат которых можно получить в течение 1 ч. После (!) взятия крови для лабораторных анализов и получения результатов необходимо (если это возможно) поставить пробы с нужным для лечения препаратом.

При *легких острых* проявлениях аллергии (например, локализованная крапивница, дерматит) достаточно бывает исключить препарат, назначить антигистаминные и другие антимадиаторные средства, чтобы исчезли симптомы. Антигистаминные I поколения (димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил и др.) следует вводить с учетом их переносимости в прошлом и предпочтительнее парентерально (например, внутримышечно), с тем, чтобы быстрее получить и оценить эффект. При их предыдущем применении лучше использовать антигистаминные препараты второго поколения: цетиризин, телфаст, лоратадин (кларитин и др.), кестин, эриус и др.

Если после этих мероприятий симптомы аллергии не исчезают, а даже имеют тенденцию к распространению, показано парентеральное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в средних дозах (60 мг преднизолона, 4 - 6 мг дексаметазона, дексазона), а при необходимости и в больших дозах (90 - 120 мг преднизолона, 8 мг дексаметазона внутримышечно или внутривенно капельно на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы). Нецелесообразно в таких случаях пытаться вводить другие антигистаминные препараты, эффект от которых сомнителен, а возможность генерализации процесса реальна. Следует помнить, что *единственным средством, позволяющим остановить аллергическую реакцию, на сегодняшний день являются ГКС. Поэтому применять их следует как можно раньше, чтобы предупредить генерализацию аллергии. Выжидательная тактика в этом случае недопустима.* Следствие ее - генерализованные формы аллергии, сопровождающиеся различными осложнениями (тяжелые токсидермии, синдромы Лайелла, Стивенса - Джонсона и др.), когда приходится длительно вводить супердозы ГКС. Поэтому при отсутствии противопоказаний короткий курс их в ранний период, обеспечивающий прекращение аллергической реакции, всегда предпочтительнее.

Уже *при средней тяжести* лекарственной аллергии ГКС приходится вводить повторно в течение суток, не реже чем через 4-6 ч, учитывая скорость выведения. Только при достижении стойкого эффекта их можно отменить и пе-

рейти на другие методы терапии. При отсутствии эффекта от первого и особенно повторного введения преднизолона, которое проявляется усилением сыпи, ее генерализацией, необходимо увеличить дозу или заменить его другим гормональным препаратом, например дексаметазоном. Такая замена позволяет нередко быстрее и эффективнее получить хорошие результаты.

Основой терапии тяжелых проявлений аллергии (синдром Лайелла и др.) являются высокие дозы ГКС (100 - 200 мг преднизолона, суточная доза до 2000 мг). Инъекции их не реже, чем через 4 - 6 ч. При неэффективности преднизолона используют другие ГКС в эквивалентных концентрациях. Обычно при этом наблюдаются сочетания аллергии и токсических поражений кожи, слизистых, внутренних органов (синдром Лайелла, злокачественная многоформная экссудативная эритема и др.). Поэтому больные должны находиться в палатах интенсивной терапии. Лечение дополнительно включает дезинтоксикацию (инфузионную терапию, плазмаферез, гемосорбцию), восстановление гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия, баланса электролитов.

Как правило, токсические поражения кожи и слизистых осложняются инфекциями, поэтому назначают антибиотики широкого спектра действия. Их выбор, особенно в случаях аллергии к ним - сложная и ответственными задача. Ориентируются на анамнез, учитывают химическое строение и возможность перекрестных реакций. Чтобы избежать их, проводят лабораторное обследование с сыровороткой и лейкоцитами больного и, по возможности, провокационные кожные тесты.

В случае потери жидкости в связи с интенсивной экссудацией через поврежденную кожу и для дезинтоксикации необходимо вводить различные плазмозамещающие растворы (солевые, декстраны, альбумин, плазму, лактопротеин и др.).

Следует, однако, учитывать возможность развития на эти растворы, особенно декстраны и белковые гидролизаты, псевдоаллергических, а иногда и аллергических реакций. Поэтому предпочтительнее вводить растворы солей и глюкозу в физиологическом соотношении 1:2.

В этих же ситуациях целесообразно применять ингибиторы протеиназ, кининов и комплемента. Используют эпсилон-аминокапроновую кислоту (ингибируют плазминоген, комплемент), трасилол, контрикал (ингибируют калликреин и др.), по показаниям гемостаза - гепарин (антикоагулянт, ингибитор комплемента). Если кожные поражения у больного обширные, его лечат как ожогового, под каркасом, в стерильных условиях. Пораженные участки кожи и слизистых обрабатывают водными растворами метиленового синего, бриллиантового зеленого, аэрозолями антисептиков (фурациллина), маслом облепихи, шиповника и другими кератопластическими средствами. Слизистые обрабатывают раствором перекиси водорода, 10% буры в глицерине, каротолином и противожоговыми эмульсиями (олазол). При стоматитах - настоем ромашки, водным раствором анилиновых красителей и др.

В лечении лекарственной аллергии необходимы *ограничения на всю вспомогательную терапию*. Однако если имеется кожный зуд, применяют 30% раствор тиосульфата натрия внутривенно (курс 10 - 15 инъекций), унитиол, ан-

тигистаминные (перитол, супрастин, тавегил), пирроксан, спазмолитин, седативную терапию, транквилизаторы (эленум, мепробамат), протирание неповрежденной кожи уксуснокислым спиртом, ментолсодержащими жидкостями (меновазин), 5 - 10 % анестезином, обрабатывают мазями (броментол), используют бальнеотерапию, аутосеротерапию. При отеке Квинке показаны антигистаминные, ГКС, мочегонные средства.

Наличие геморрагических сыпей служит основанием для назначения аскорбиновой кислоты, рутина, витамина К, дицинона и др. При сочетаниях с гематологическими синдромами используют тромбоцитарную (тромбоцитопении) или эритроцитарную (анемии) массу или лейкоконцентрат (агранулоцитозы).

Лечение *подострых и хронических форм* лекарственной аллергии имеет свои особенности. Обычно они встречаются как следствие профессионального заболевания у медработников, фармацевтов, рабочих медицинской промышленности. В этих случаях необходима элиминационная терапия, т. е. исключение контакта с причинно значимыми аллергенами – трудоустройство больных. Это предупреждает у них прогрессирование процесса, развитие поливалентной аллергии к другим группам аллергенов, позволяет сохранить трудоспособность, хотя и с частичной утратой профессиональной пригодности (особенно у медсестер). В период обострения данной формы аллергии в лечении используют антигистаминные, другие антимиадиаторы и кортикостероиды, в том числе их пролонгированные формы (дипроспан, метипред).

Больным с наличием аллергических реакций на лекарства необходимо *максимально ограничить и по возможности исключить назначение любых химиотерапевтических средств, а использовать физиотерапевтические и другие методы лечения.* Таким больным предпочтительнее назначать препараты растительного или биологического происхождения, чем синтетические ксенобиотики. Более безопасен *пероральный* путь их применения.

Одной из важнейших мер профилактики является предотвращение возможных перекрестных реакций. Нередко этими реакциями обусловлены осложнения у больных с отягощенным аллергоанамнезом.

## Глава 5. Аллергия на пищу и добавки

### 5.1. Виды непереносимости пищи

Причины непереносимости пищи различны. Одни обусловлены составом пищи, другие являются следствием различных заболеваний, третьи – отражают изменение иммунологической реактивности организма (табл. 4).

Таблица 4.

#### **Виды непереносимости пищи**

##### **I. Непереносимость, обусловленная составом пищи.**

- I. 1. Инфекционными агентами (микробными, вирусными, грибковыми, токсинами).
- I. 2. Химическими токсинами
- I. 3. Фармакологическими веществами и медиаторами.
- I. 4. Количественной или качественной недостаточностью пищи.

##### **II. Непереносимость пищи, обусловленная генерализованными заболеваниями или преимущественно локализованными в ЖКТ.**

- II. 1. Различные заболевания, вызывающие нарушения деятельности кишечника.
- II. 2. Воспалительные, функциональные и другие заболевания ЖКТ и органов, обеспечивающих процесс пищеварения (печень, поджелудочная железа).
- II. 3. Дисбактериозы кишечника.
- II. 4. Ферментопатии.
- II. 5. Паразитарные инвазии.
- II. 6. Психогенные нарушения процесса восприятия и усвоения пищи.
- II. 7. Эндокринные и метаболические нарушения функции кишечника.
- II. 8. Нарушения проходимости пищи через кишечник.

##### **III. Непереносимость пищи, обусловленная измененной иммунологической реактивностью организма.**

- III. 1. Пищевая аллергия.
- III. 2. Алиментарная аллергия (на пищевые добавки и другие вещества).
- III. 3. Инфекционная аллергия и воспалительные процессы, связанные с ней в ЖКТ.
- III. 4. Аутоиммунные реакции в ЖКТ.
- III. 5. Генерализованные аллергические реакции с локализацией в ЖКТ (“пищеварительная” аллергия).
- III. 6. Иммунодефицитные болезни (местные в ЖКТ).

В пищу могут присутствовать токсические химические вещества, которые попадают в нее различными путями. К этому приводят обработка растений пестицидами, гербицидами и удобрениями, загрязнение окружающей среды химическими предприятиями, использование бытовых химических веществ (чистка и мытье посуды и др.).

Многие продукты содержат фармакологически (и биологически) активные молекулы, которые индуцируют патологические реакции, особенно у вы-



сокочувствительных к ним людей. Кофе и чай содержат кофеин, вызывающий ряд фармакологических эффектов. При избыточном потреблении кофе возникают раздражительность, тремор, сердцебиение.

Пища может поступать в организм в недостаточном количестве при голодании или быть низкокалорийной и иметь дефицит незаменимых веществ. Белково-энергетическая недостаточность пищи ведет к диарее, возникновению синдрома мальабсорбции, нарушению моторики кишечника, развитию дисбактериоза, алиментарной дистрофии.

Следующей группой причин адверсивных, нежелательных реакций на пищу являются различные заболевания. Это могут быть патологические процессы вне кишечной локализации, но в первую очередь болезни ЖКТ и других органов и систем, непосредственно связанных с пищеварением. Причинами нарушения пищеварения бывают также заболевания органов и тканей, первично локализованные вне ЖКТ.

Не менее важная причина непереносимости пищи – это *ферментопатии*, которые, как правило, ведут к синдрому мальабсорбции, что выражается в нарушении всасывания пищевых веществ. Встречается: 1) непереносимость углеводов из-за недостатка дисахаридаз (лактазы, мальтазы, сахаразы и других, расщепляющих соответствующие сахара) и моносахаридаз (непереносимость фруктозы, галактозы – галактоземия, фавизм); 2) непереносимость различных аминокислот (гиперфенилаланиемия, тирозинемия и др.); 3) непереносимость жиров и жирных кислот. Ферментопатии бывают первичными (врожденными, особенно у детей) и вторичными, возникающими в результате различных желудочно-кишечных заболеваний.

При паразитарных инвазиях гельминтами и простейшими наблюдаются различные алиментарные нарушения и прямые токсические эффекты их ферментов на слизистую. В условиях нарушенной иммунорегуляции антигены паразитов индуцируют аллергические реакции, которые по клинике сходны с пищевой аллергией.

Психогенная непереносимость пищи включает *фаддизм* (избирательное отношение к пищевым продуктам), нервную анорексию (болезненный страх стать толстым) и булимический синдром, при котором стремление похудеть ведет к рвоте, злоупотреблению слабительными или лекарствами для похудения.

Существует *три основных вида непереносимости пищи*, обусловленной реакциями гиперчувствительности организма: *пищевая, алиментарная аллергия, псевдоаллергические реакции*. Среди них важнейшее значение имеет пищевая аллергия (ПА), в основе которой лежит специфическая повышенная иммунная реакция на пищевые вещества – аллергены.

В отличие от пищевой аллергии при так называемой *алиментарной аллергии* индукторами реакции являются различные вещества, присутствующие в пище, но не относящиеся по существу к ней. Одни из них добавляются сознательно для консервации пищевых продуктов и создания их товарного вида – различные пищевые добавки. Другие могут попадать случайно, в результате загрязнения пищи, нарушения технологии ее приготовления или хранения.

Кроме того, непереносимость пищи, связанная с изменением иммунологической реактивности, может наблюдаться при генерализованных аллергических реакциях непищевого генеза, сопровождающихся вовлечением в процесс ЖКТ ("пищеварительная" аллергия), при аутоаллергических реакциях и бактериальной аллергии, локализованных в ЖКТ, а также при иммунодефицитных заболеваниях. Причем аллергия к аутоантигенам слизистой ЖКТ и бактериальная аллергия иногда предшествуют пищевой, а, с другой стороны, последняя может осложняться ими. Следовательно, существует связь между этими видами аллергии, хотя непереносимость часто сочетается и с любыми другими ее видами (лекарственной, бытовой и пр.).

*Псевдоаллергия* на пищу обусловлена неспецифическим выделением из клеток медиаторов аллергии под влиянием некоторых веществ-продуцентов. Нередко в продуктах имеются в значительном количестве медиаторы аллергических реакций. Эти экзогенные медиаторы могут вызывать такие же симптомы аллергии, как и образуемые эндогенно, в процессе развития истинной пищевой аллергии. В ферментированных сырах и винах, кислой капусте, рыбе присутствует гистамин. В других сортах сыров, пивных дрожжах, маринованой сельди много тирамина (особенно в шоколаде), бета-фенилэтиламина. Эти сосудисто-активные моноамины провоцируют головные боли, в том числе мигренеподобные, эритему кожи, крапивницу, другие симптомы аллергии.

*Распространенность ПА* варьирует в связи с особенностями питания, социальными и бытовыми условиями жизни, климатогеографическими зонами и привычками населения. Частота ее среди всех аллергических заболеваний составляет в среднем 67,5%.

## 5.2. Пищевые и алиментарные аллергены

### *Пищевые аллергены животного происхождения*

Аллергены молока. Распространенным пищевым продуктом, вызывающим аллергию, является коровье молоко (42 % случаев ПА). Однако его непереносимость может быть обусловлена и другими причинами, среди которых наиболее частые – псевдоаллергические реакции и ферментопатии.

Наиболее аллергенным для человека (особенно у детей) считается  $\beta$ -лактоглобулин коровьего молока, так как он отсутствует в женском молоке. Причем он термостабилен и лишь частично подвергается денатурации при 100°C. Высоко термолабильны сывороточный альбумин и иммуноглобулины, тогда как казеин и  $\alpha$ -лактальбумин в основном сохраняют антигенные свойства при кипячении, но частично снижают их. Поэтому аллергенная активность кипяченого молока ниже, чем свежего. Если непереносимость молока обусловлена термолабильными веществами, то она может отсутствовать при употреблении кипяченого молока. Видимо, свойствами этих белков объясняется частота аллергических реакций на них: она наибольшая у  $\beta$ -лактоглобулина - до 82 % случаев аллергии к молоку, умеренная к казеину - 43 %, альфа-лактальбумину - 41, иммуноглобулинам - 27 и наименьшая к сывороточному альбумину - 18 %.

При аллергии к молоку могут наблюдаться перекрестные реакции на аллергены коровьей шерсти и на козье молоко. Белки молока входят в состав со-

сисок, колбас, кондитерских изделий, белого хлеба и т.д. Естественно, данные продукты могут индуцировать аллергию при непереносимости молока.

Простокваша менее аллергенна, чем молоко, так как в процессе брожения часть аллергенов разрушается. В кефире белки тоже изменяют антигенную структуру, однако в нем, как и в сырах, содержатся антигены кефирных грибов, поэтому они не рекомендуются при грибковой аллергии.

В молоке, поступающем в продажу, могут содержаться различные примеси, вещества из корма коров, лекарства, используемые для их лечения, которые способны вызывать аллергию у человека. Иногда в молоко добавляют витамины С и Д, а также консерванты и антибиотики.

**Аллергены яиц.** Яйца – весьма распространенный аллергенный продукт (33,2 % пищевой аллергии). Белки яиц входят в состав различных пищевых блюд (торты, колбасные изделия, майонез). Помимо этого, примесь белков куриного эмбриона может быть в вакцинах (противогриппозной, против клещевого энцефалита), которые тогда вызывают аллергические реакции у лиц с непереносимостью яиц. Шампанское и белые вина, осветленные яичным белком, содержат его примеси, которые могут быть причиной аллергии.

В белке яиц несколько аллергенных белков и гистамин. Овальбумин (ИМ 45000) составляет 60-70% белка яиц, кональбумин (ММ 70 000 - 80 000) - 13 - 16, овомукоид (ИМ 27 000) - 10 - 14, лизоцим (ММ 15 000) - 2-4%. Белки яиц различных птиц имеют общие антигенные свойства и могут вызывать перекрестные реакции. При аллергии на яйца иногда, хотя редко, встречаются одновременно непереносимость куриного мяса и повышенная чувствительность к перу подушки.

В желтке яйца содержится белок *вителлин*, отличающийся от белка яиц, который реже вызывает аллергию. Может наблюдаться избирательная непереносимость белка или желтка яиц. В вареных яйцах аллергенная активность белка и желтка снижается.

**Аллергены рыбы.** Рыба, а также крабы, раки вызывают аллергические реакции в 11% всех случаев пищевой аллергии. Непереносимость трески, связанная с реакциями, установлена впервые в пробе Прауснитца - Кюстнера. Основными аллергенами рыбы считают параальбумины и другие аллергенные фракции (М-аллерген трески). Аллергия может быть к одному виду речной или морской рыбы или крабов, иногда к определенному рыбному продукту - маринаду, соусу, консервированной рыбе. Это указывает на возможность усиления аллергенных свойств в процессе кулинарной обработки и хранения. Кроме того, при хранении вяленой рыбы наблюдаются декарбоксилирование гистидина и накопление гистамина.

Аллергенные фракции не разрушаются при варке рыбы, а могут поступать в пары и индуцировать приступ удушья.

**Аллергены мяса.** Мясо относительно редко является причиной аллергии (около 2% случаев ПА). Непереносимость его сочетается с аллергией на сыворотку крови того же вида животного или имеющего общие антигены. Так, мясо кролика обладает общими антигенными свойствами с лошадиным, поэтому могут быть параллельно реакции на лошадиную сыворотку и шерсть. Все же ча-

ше, по-видимому, встречаются аллергические реакции на пищевые добавки, содержащиеся в мясе и особенно в мясных продуктах. В вареных колбасах содержатся плавленые сыры, молоко, яичный меланж, соевая и пшеничная мука; красители в сырокопченых колбасах - консервирующие смеси, могут быть грибковые аллергены.

### *Пищевые аллергены растительного происхождения*

Аллергия к продуктам из растений в целом встречается реже, чем регистрируется. Реакции на цитрусовые, землянику, клубнику нередко псевдоаллергические или обусловлены загрязнением растений и их плодов химическими веществами в процессе выращивания (пестициды, гербициды, минеральные удобрения) или приготовления продуктов (консерванты, красители и др.).

Аллергия к одному представителю семейства может сопровождаться перекрестной реакцией и на другое растение этого же семейства. Кроме того, иногда существует связь между непереносимостью пищевого продукта растительного происхождения, с одной стороны, и поллинозом и лекарственной аллергией - с другой (табл. 5). Перекрестные реакции отмечаются на вещества одного и того же растения, представленные в виде пыльцевого аллергена или пищевого продукта. Например, пыльца злаковых и хлебные изделия (семейство злаковых), пыльца луговых трав и деревьев - мед, поллиноз к лещине - непереносимость орехов и т. д. Наряду с этим растения тех же семейств, их цветы и плоды могут использоваться как лекарственные средства и индуцировать уже лекарственную аллергию (семейство бобовых - солодка) (табл. 5). В случае грибковой аллергии наблюдаются реакции на дрожжи и содержащие их продукты: хлеб, пиво, сыр.

Непереносимость культурных злаков (пшеницы, ржи и др.) требует исключения всех содержащих их хлебобулочных и других изделий. Считают, что эта непереносимость может быть связана с наличием группы гетерогенных протеинов, глютенон.

*Антигенная общность структур пищи* широко распространена, что является основой возможных перекрестных реакций между разными растительными, животными бытовыми и эпидермальными аллергенами. Профилины – антисвязывающие белки выявленные в пыльце березы имеются в арахисе, сое, моркови, картофеле, лесных орехах, томатах. Группы PR (pathogen-response proteins) широко представлена в различных растениях: PR2, PR8 гавай (Нев в 2); PR3 и PR4 (хитиназы), имеются во многих овощах и фруктах, служит причиной фруктово-латексных реакций. Правда, эта антигенная общность клинически проявляется реже, чем выявляется иммунологическими методами. PR5 (тауматин содержащий белок) имеется в яблоках, вишне, кедре, перце, томатах, пшенице; PR10 – внутриклеточные белки разных семейств; PR15 – обнаружены в крапиве, яблоках, винограде, сливах и др.

Из семейства пасленовых наибольшими аллергенными свойствами отличаются спелые томаты. При непереносимости томатов необходимо исключать картофель, баклажаны, перец.

Таблица 5. Возможная связь между пищевой, лекарственной аллергией и поллинозом

Семейство	Пищевые продукты	Лекарственные препараты	Полиноз (пыльца)
Злаковые	Хлебобулочные изделия, крупы (манная, овсяная, пшено), овсяное печенье, макароны, лапша, вермишель, отварные и копченые колбасы, сосиски, соусы, пиво и др.	Овес, кукурузные рыльца в составе лекарственных сборов	Тимофеевка, пахучий колосок, лисохвост, ежа, мятлик, овсяница, костер, пырей, просо, кукуруза, ячмень, рожь и др.
Сложноцветные	Семечки, подсолнечное масло, халва, майонез	Подсолнечное масло, линетол	Подсолнечник
Крестоцветные	Хрен, горчица, капуста, редька, репа, редис	Горчичники, пастушья сумка (сбор)	Пастушья сумка, хрен, горчица
Пасленовые	Картофель, перец, баклажаны, томаты	Красавка в составе сборов; солутан, беллатаминал, бекарбон и др.	Табак душистый (перекрестные реакции)
Бобовые	Горох, бобы, арахис, фасоль, соя	Солодка, глицирам, грудной элексир, термопис в составе лекарственных сборов	Клевер (редко)
Лилейные	Чеснок, лук, спаржа	Чеснок и лук, настойки, ингаляции; ликорин, конвафлавин	Чемерица, тюльпан, ландыш, подснежник
Розоцветные	Яблоки, груши, шиповник, абрикос, рябина, черемуха, малина, ежевика, земляника	Розовое масло, отвар шиповника, настойка боярышника, кровохлебка, лапчатка в составе лекарственных сборов	Роза, шиповник, яблоня, груша, абрикос, рябина, черемуха, боярышник, персик, вишня, спирея
Различные	Мед	Прополис, апилак, мази с пчелиным ядом	Пыльца растений
Березовые	Березовый сок	Почки березы	Береза

Некоторые растительные продукты обладают раздражающим действием (сельдерей - семейство зонтичных; горчица - семейство крестоцветных), являются гистаминолибераторами (клубника и др.) или содержат много гистамина (квашеная капуста).

Относительно редко встречается аллергия к бобовым (гороху, фасоли, чечевице). Продукты из сои (мука, молоко) вызывают реакции при наличии сенсибилизации через промышленные товары (клей, смазки, косметика). Такая возможность перекрестных реакций между промышленным сырьем, товарами

растительного происхождения и пищевыми продуктами из него может встречаться в различных ситуациях.

Все цитрусовые имеют общие аллергены и между ними бывают перекрестные реакции. Выраженные аллергенные свойства обнаружены в кожуре некоторых сортов яблок, груш, винограда и других плодов, что связано с их обработкой ядохимикатами.

Орехи – достаточно сильные аллергены и если учесть, что они широко применяются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности для приготовления тортов, конфет, муки, масла, то аллергия к ним – не редкость.

### *Пищевые добавки – алиментарные аллергены*

Причиной развития «алиментарной» аллергии являются различные вещества, которые добавляются сознательно или случайно попадают в пищу. Истинные пищевые добавки составляют большую группу веществ, вносимых в пищу для придания ей некоторых полезных свойств (запаха, цвета, консистенции), консервации и т. д. (табл. 4). Поэтому различают следующие виды пищевых добавок: красители, консерванты, загустители, антиоксиданты, ароматизаторы, эмульгаторы, ферменты, бактериостатические вещества и др. (табл.4,5).

В пищевой промышленности широко используются пищевые красители (E100-E182), которые позволяют придать изделиям необходимый цвет или оттенок. Большинство красителей водорастворимы, не имеют запаха и дают стойкую окраску пищевого продукта, т.е. связываются с ним, что создает новые аллергенные комплексы. В зависимости от вида пищевого продукта концентрация красителя в нем может колебаться в пределах от 25 до 500 мг/кг или мг/л.

Желтый краситель *тартразин* представляет собой натриевую соль синтетического продукта, изготовленного из фенилгидразин-р-сульфоновой кислоты и диоксидинной кислоты. В комбинации с такими красителями как индигокармин (E132), блестящий синий (E133), понсо (E124) и др. входит в состав сложных смесей красителей обеспечивающих различные окраски пищевых продуктов от ярко-зеленого до темно-красного и коричневого. Часто встречается в таких продуктах, как жареный хрустящий картофель, коврижки, пряники, пудинги, глазурь, хлебобулочные изделия, шоколадная стружка, готовые смеси для приготовления теста, окрашенные безалкогольные газированные и фруктовые напитки, вино, цветной зефир, карамель, драже, мороженное и др. Кроме того, красители используются для окраски оболочек лекарственных форм (таблетки, драже, капсулы и пр). Красители, поступая в организм в качестве гаптеннов и связываясь с протеинами, такими как сывороточный альбумин и другими, становятся полноценными антигенами, к которым синтезируются антитела.

Разрешенные санитарно-гигиеническими нормативами нормы обычно превышаются, что усиливает их аллергенность. Описаны многочисленные аллергические реакции на добавки в виде крапивниц и отеков Квинке, ринитов, бронхитов, бронхиальной астмы, желудочно-кишечных расстройств и диарей. Вместе с E-210, бензойной кислотой, красители вызывают синдром повышенной возбудимости у детей и запрещены к применению в некоторых странах.

Пищевые добавки у больных с холециститом и дискинезиями вызывали функциональные нарушения желчного пузыря. Метод динамической ультразвуковой холецистографии позволил оценить связь функциональных изменений желчного пузыря и непереносимости пищевых добавок.

*Нитрит натрия* – антиоксидант и antimикробное средство – используется и для сохранения красного цвета мясных продуктов. Имеется в сосисках, беконе, салями, маринадах, в рассолах и консервантах для сельди. Максимально допустимое содержание в продуктах Франции 15 мг/100 г, США - 62 мг/100 г (Клин. реакции ..., 1986). Суточная доза рекомендуется не более 0,2 мг/кг массы тела. Может индуцировать симптомы аллергии на ветчину и иные мясные продукты.

Другим источником нитритов могут быть нитраты, которые накапливаются в растениях (картофеле, капусте, моркови и др.) при избыточном добавлении минеральных удобрений. Из нитратов под влиянием микрофлоры кишечника образуются нитриты, которые поступают в кровь и могут вызывать образование метгемоглобина.

*Глутамат натрия* применяют при консервации пищи, он вызывает у чувствительных людей синдром “китайского ресторана”, ощущение жжения в затылочной области шеи, тяжесть в груди.

*Салицилаты* содержатся в сырах, напитках, маргарине, консервах, горчице, овощах (картофеле, томатах, огурцах). Из них в организме образуется бензойная кислота, вызывающая аллергию. Ацетилсалициловая кислота служит как пищевым консервантом, так и лекарственным средством. Может вызвать приступы удушья, крапивницу и другие проявления аллергии.

*Сульфиты* используются для сохранения пищевых продуктов (сульфит, бисульфит и метобисульфиты калия и натрия, диоксид серы) в качестве антиоксидантов, предотвращающих изменение цвета пищи, антисептиков при обработке контейнеров при ее перевозке. Они присутствуют в вине, пиве, салате, овощах и фруктах и могут индуцировать аллергические и псевдоаллергические реакции.

Алкольные напитки вызывают аллергию обычно из-за наличия различных добавок, так как сам этанол мало аллергенен. Реакции часто псевдоаллергические: этанол усиливает всасывание нерасщепленных веществ, повышая проницаемость барьеров слизистой кишечника. Однако из этанола возникают ацетальдегиды, которые могут быть гаптенами.

Механизм действия пищевых добавок и примесей может быть различным:

- 1) развитие типичных немедленных и замедленных аллергических реакций;
- 2) индукция псевдоаллергических реакций в связи с прямым действием препаратов на чувствительные клетки, выделяющие медиаторы;
- 3) фармакологические и метаболические эффекты, обусловленные ингибированием простагландинсинтетазы и усилением образования лейкотриенов, что наблюдается при действии аспирина и тартразина.

### *Многокомпонентность пищевых продуктов и способ приготовления*

Как правило, пищевые продукты и изготавливаемые из них блюда представляют собой смесь многих компонентов. Эти компоненты взаимодействуют друг с другом, создают новые эпитопы аллергенов, которые отсутствуют в исходных ингредиентах продуктов. Примером могут служить йогурты, состав которых помимо фруктов, молока, входят бифидобактерии и пищевые добавки.

При исследовании, проведенном по инициативе еженедельника «АИФ» оказалось, что не все йогурты содержат «живые» бифидобактерии, которые очевидно погибли в необычной среде. Комплексы их веществ и пищевых красителей и добавок могут служить активными антигенами-аллергенами.

Высокотемпературная и другие способы обработки пищи, бесспорно влияют на ее аллергенность. С одной стороны, они могут уменьшать исходную аллергенность белков; например, кипячение молока снижает аллергенность  $\beta$ -лактоглобулина, с другой – способ приготовления модифицирует продукт, создает новые аллергенные детерминанты (обжаривание мяса с добавками, вяление рыбы и т.д.). Вопрос об аллергенности конечных пищевых блюд важен потому, что именно на комплексы веществ, принимаемых в виде пищи развивается аллергия. Видимо, поэтому кожные пробы и лабораторные тесты диагностики исходными «чистыми» пищевыми продуктами недостаточно информативны. Следовательно, для диагностики необходимы аллергены из приготовленной пищи, а не из исходных ингредиентов.

### **5.3. Патогенез пищевой аллергии**

*Наследственная предрасположенность* реализуется в формировании аллергического фенотипа. Четкой связи между ПА и HLA антигенами не выявлено, видимо из-за гетерогенности ее форм, но повышена частота антигенов HLA-B8, DR3 и др.

Неспецифические, естественные защитные механизмы обеспечивают функционирование нескольких барьеров: анатомического, физиологического, других факторов неспецифической защиты. Первый барьер на пути аллергенов – эпителий слизистой, который участвует в полостном и пристеночном пищеварении. Заболевания, нарушающие целостность эпителия и (или) синтез пищеварительных соков и ферментов, способствуют формированию ПА. Анацидные гастриты нередко служат фоном, на котором развивается ПА. Нередко причиной ее развития являются первичные или вторичные ферментопатии. При снижении функции поджелудочной железы, когда недостаточно перевариваются белки, образуется больше крупных антигенных молекул.

Все заболевания, так или иначе нарушающие нормальный процесс пищеварения, функцию кишечника, помогают развитию ПА. Основой ее могут быть также другие виды аллергии: лекарственная, бытовая, грибковая, химическая, бактериальная, аутоаллергия. Иногда при этом развивается вначале «пищеварительная» аллергия (ЖКТ - шоковый орган), затем истинная пищевая.

Существует тесная связь между аутоиммунными реакциями, инфекционной аллергией и иммунодефицитами, с одной стороны, и ПА – с другой (рис. 7). В одних случаях эти заболевания способствуют пищевой сенсибилизации, в других, наоборот, длительно персистирующая ПА ведет к возникновению их.



Примеры и непосредственные механизмы таких связей многообразны. Дефицит IgA и других факторов иммунитета – основа для развития ПА, течение и лечение которой изменяют свойства и состав кишечной микрофлоры (Ногаллер А. М., 1978). При нарушении состава нормальной флоры возникают дисбактериозы, способствующие развитию антибактериальных и аутоиммунных реакций. Наличие общих антигенов между кишечной палочкой и эпителием толстой кишки обуславливает аутоенсибилизацию и возникновение, например, язвенного колита.



Рис. 7. Связь пищевой аллергии с другими аллергическими и неаллергическими заболеваниями (Новиков Д.К., 1991)

Специфические реакции элиминации пищевых антигенов могут быть общими и местными. Специфичность определяют Т- и В-лимфоциты и антитела различных классов иммуноглобулинов, которые, связываясь с другими лейкоцитами, вовлекают их в иммунный процесс.

В норме слизистая кишечника проницаема даже для  $\beta$ -лактальбумина коровьего молока. Выявляются и циркулирующие IgG-антитела к некоторым пищевым антигенам, а также иммунные комплексы, однако аллергическая реакция не развивается. Правда, при патологии проницаемость слизистой усиливается, что индуцирует качественно иной ответ.

Слизистая кишечника богата лимфоидными клетками и другими лейкоцитами, в том числе тучными клетками (на  $1 \text{ мм}^3$  их 10 - 20 тыс., в коже - 7 тыс.). Основная масса лимфоидной ткани находится в солитарных фолликулах и пейеровых бляшках, участвующих в формировании местного иммунитета. Лимфоидные фолликулы покрыты эпителием, в котором много специализированных М-клеток (мембранозных). Они, возможно, являются макрофагоподобными, передающими антиген лимфоцитам. Внутрислизистально расположены

T- супрессорные (цитотоксические) лимфоциты и T-хелперные, имеющие гамма/дельта рецепторы. Плазматические клетки окружают крипты и в 82% продуцируют IgA, в 16 - IgM, в 2% IgG (ежедневно образуется до 3 г IgA в кишечнике, в основном в верхних его отделах, особенно в тощей кишке, и минимально в прямой). В желудке соотношение плазматических клеток, секретирующих IgA, IgM, IgG составляет 60:5:3, а в тонкой кишке - 22:3:1 (Клин. реакции..., 1985). Секрет кишечника содержит много IgA, синтезированного местно, хотя часть может поступать из крови, особенно при воспалении. Собственная продукция IgA в слизистой оболочке ребенка начинается к концу 1-го месяца жизни. У взрослых в кишечном соке имеется 27,6 мг/100 мл IgA. (Kaplan A. 1985). Клеток, синтезирующих IgE, в норме в слизистой мало. Наибольшее их количество находится в слизистой оболочке толстой кишки.

Существуют *естественные механизмы толерантности к пищевым антигенам*, которые нарушаются в условиях формирования аллергического статуса. Эта толерантность обеспечивается специфическими и неспецифическими супрессивными механизмами, в которых участвуют T- и B-супрессоры, циркулирующие иммунные комплексы и сывороточные супрессорные факторы. Интересно, что у здоровых в составе иммунных комплексов обнаружены IgA, а у больных с ПА – IgE и IgG, что указывает на изменение в иммунорегуляции. Комплексы с IgA быстро элиминируются, а если изменен иммунный ответ и образуются антитела классов IgE и IgG, то возникает прорыв толерантности (Клин. реакции., 1985).

Выработке системной толерантности способствует местная толерантность, в развитии которой важная роль принадлежит *секреторному IgA*. У лиц с его дефицитом отмечена высокая частота аллергических и аутоиммунных заболеваний кишечника. Секреторный IgA наряду с другими, в том числе и неспецифическими, факторами защищает эпителий слизистой, предотвращая прилипание к нему микробов. Антитела IgA блокируют рецепторные молекулы микроорганизмов на их поверхности, нейтрализуют токсины и вирусы, но не связывают при этом комплемент.

Секреторный IgA, находящийся на слизистой оболочке может выполнять абзимные, т.е. ферментативные функции, он может расщиплять некоторые вещества пищи, участвовать в процессе пищеварения, обеспечивая толерантность к пище. Его недостаточность может разрушить эту толерантность.

При пищевой аллергии наблюдаются в основном *три типа истинных аллергических реакций*: немедленные анафилактические, иммунокомплексные и замедленные, T- клеточные. По-видимому, могут, развиваться и цитотоксические реакции.

*Анафилактический тип реакции* развивается, когда под влиянием различных причин нарушается местная и (или) общая толерантность к пищевым антигенам в связи с дефицитом IgA, супрессоров T-, B- и моноцитарного типа. Популяция атопиков реагирует на антигены повышенным синтезом IgE и IgG антител.

При стимуляции различными антигенами в связи с местным дефицитом IgA и другими нарушениями иммунорегуляции увеличивается количество по-

ступающих необычных антигенов, синтез антител других классов, например IgE и IgG, которые не несут функции, присущей IgA; в просвете кишечника они деградируют под влиянием ферментов, а связываясь с тучными клетками в слизистой оболочке, вызывают их сенсибилизацию. Эти тучные клетки за счет антител класса IgE и некоторых субклассов IgG взаимодействуют с соответствующими аллергенами пищи, повторно проникающими в слизистую кишечника и выделяют медиаторы аллергической реакции.

Первые доказательства роли кожно-сенсибилизирующих антител в гиперчувствительности к пище получены в 1941 г. Прауснитцем. Сыворотку крови больного Кюстнера с непереносимостью трески он ввел себе внутривенно, а через сутки в это место - аллерген трески. Волдырная реакция, возникающая через несколько минут, указывала на перенос сенсибилизации к рыбе сывороткой больного (реакция Прауснитца - Кюстнера).

Медиаторы аллергии вызывают основные обычные эффекты: сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизи, повышение проницаемости и парез мелких сосудов. В кишечнике это проявляется коликой, диареей со слизистым стулом и другими симптомами. Однако возможны и общие симптомы в связи с реакцией на гистамин и другие медиаторы (головные боли, слабость, падение АД). Эффектами медиаторов объясняется разнообразие клинической картины ПА в местах, удаленных от кишечника. С другой стороны, аналогичные симптомы могут возникать и при непосредственном взаимодействии пищевых аллергенов, циркулирующих в крови, с антителами, локализованными в местах, удаленных от кишечника.

*Иммунокомплексные реакции (III тип)* развиваются через 6 - 12 ч или несколько суток после приема пищи. Они составляют около 50 % всех проявлений гиперчувствительности к молоку (Бахна С. Л., 1985). Основа их механизма — образование иммунных комплексов антителами класса IgG 1, IgG 2 и IgG 3 или IgG4, IgM, связывающих комплемент, продукты активации которого индуцируют развитие васкулитов. Видимо, поэтому могут возникать кишечные кровотечения у детей до 2 лет, гемосидероз легких и поражения почек. Иммунные комплексы можно обнаружить в виде депозитов в пораженных органах. Иногда клиническое обострение совпадает с подъемом в крови уровня IgE-содержащих иммунных комплексов.

*Замедленный T-клеточный тип ПА* развивается через 1 - 3 суток после введения аллергена и сопровождается инфильтрацией мест поступления аллергена мононуклеарами. При повторных приемах аллергенной пищи процесс становится хроническим. Обнаружено, что пищевые добавки вызывают выработку MIF-фактора (т. е. медиатора ПЧЗТ) при стимуляции лимфоцитов у больных с хронической крапивницей тартразином, аспирином, бензоатом натрия. Следовательно, пищевые добавки тоже могут индуцировать ПЧЗТ.

*Цитотоксическая реакция (II тип)* сопровождается гемолитическими, тромбоцитопеническими и лейкопеническими реакциями, так как на поверхности клеток крови могут сорбироваться соответствующие антигены и индуцировать эти реакции, вовлекая антитела класса IgG и активируя комплемент. Кроме того, клетки эпителия, лишенные защиты при дефиците IgA, могут сорбировать

антигены пищи и через них взаимодействовать с антителами. С возникшим на их поверхности комплексом антиген - антитело будут взаимодействовать различные лейкоциты (нейтрофилы, К-клетки и др.) и повреждать их (антитело-зависимая цитотоксичность).

### *Псевдоаллергия на пищу*

Пищевые вещества и пищевые добавки могут вызывать псевдоаллергические реакции (ПАР). Это неспецифические реакции гиперчувствительности, когда отсутствует специфическая иммунологическая фаза реagenции: нет антител и иммунных Т-лимфоцитов.

Существует несколько механизмов развития псевдоаллергии:

**Прямая дегрануляция** базофилов под влиянием поллютантов и эндогенных медиаторов – аналог аллергических реакций I типа. Она может индуцироваться пищей и химическими веществами, лекарствами, холодом, бактериями и их токсинами. Сильные дегрануляторы – кальциевые ионофоры, вещество 48/80, вещество Р и другие медиаторы.

**Цитотоксическое действие** естественных киллеров близко по механизму аллергическим реакциям II типа, ЕК могут активироваться под влиянием содержащихся в пище веществ, вирусов, интерферона, лекарств, цитокинов и других агентов.

**Альтернативный путь активации** комплемента – аналог реакций III типа, иммунокомплексных. Он может запускаться веществами пищи, бактериями, их продуктами, декстранами, лекарствами, физическими агентами (холод и др.).

**Секреция Т- и В-лимфоцитами** цитокинов и интерлейкинов индуцируется многими агентами, особенно бактериальными полисахаридами, растительными и животными лектинами. Мощными активаторами лимфоцитов являются фитогемаггютинин, конконавалин А, митоген лаконоса и другие. Попадая с пищей в дыхательные пути, на производстве белковых препаратов (соя, касторовое масло и др.) лектины активируют лейкоциты и вызывают выделение медиаторов воспаления, вызывая “поздние” и замедленные реакции.

## **5.4. Клиника**

Клинические проявления ПА разнообразны. ПА нередко сочетается с другими видами аллергии: лекарственной, бытовой, бактериальной, аутоаллергией и другими, а также с различными неаллергическими заболеваниями, предшествуя или развиваясь на фоне их. Мы выделяем следующие клинические формы пищевой аллергии.

### *Клинические формы пищевой аллергии*

I. По распространенности и локализации поражений:

1. Генерализованная (анафилактический шок), сывороточноподобный синдром, лихорадочный синдром, генерализованная токсикодермия, сочетанные поражения ЖКТ и других органов и систем.

II. Локализованная: а) преимущественное поражение ЖКТ; б) поражение других органов и систем.

III. По характеру течения: 1) острая рецидивирующая эпизодическая; 2) острая рецидивирующая (циклическая); 3) хроническая постоянная.

IV. По фазе течения: обострение, стихание, ремиссия.

V. По степени тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая.

VI. По распространенности сенсибилизации: 1) моно- или олиговалентная пищевая сенсибилизация (1 - 2 аллергена); 2) поливалентная пищевая сенсибилизация; 3) комбинированная сенсибилизация (с другими видами аллергии).

VII. По происхождению (этиологии): 1) первичная; 2) вторичная.

VIII. По патогенезу (формы): 1) атопическая, немедленная (анафилактическая; иммунокомплексная; цитотоксическая); 2) замедленная; 3) рецепторно-метаболическая.

IX. По наличию осложнений: 1) осложненная; 2) неосложненная.

Примеры диагноза. 1. Пищевая аллергия, первичная атопическая форма с преимущественным поражением ЖКТ, аллергический гастрит, энтероколит, среднетяжелое рецидивирующее циклическое течение. Комбинированная сенсибилизация к злаковым (рожь, пшеница и др.).

*Первичная ПА* начинается как самостоятельное заболевание, обычно с моноаллергии у детей или в молодом возрасте. Если процесс прогрессирует, аллергия становится поливалентной и комбинированной – присоединяются другие ее виды (лекарственная, инфекционная, химическая). На этом фоне ремиссии бывают реже, даже при исключении пищевого аллергена возникают осложнения в виде неспецифических воспалительных процессов и дисбактериоза. Для анамнеза характерны отягощенная наследственность и начало процесса с моноаллергических пищевых реакций на фоне полного здоровья.

*Вторичная ПА* развивается на фоне предшествующих заболеваний ЖКТ без наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. Первый клинический признак ее – ухудшение течения и обострение основного процесса. Элиминационная диета и специфическая иммунотерапия при ней малоэффективны, а диагностические тесты недостаточно достоверны и чаще встречаются псевдоаллергические реакции.

### *Генерализованные проявления пищевой аллергии*

Анафилактический шок как проявление ПА встречается относительно редко (7-9% случаев аллергии) и имеет более доброкачественное течение в сравнении с шоком, вызванным другими причинами. Реакция развивается быстро, причем достаточно небольшого количества пищи (например, несколько капель молока). Симптомы проявляются как типичная картина анафилаксии. Наиболее опасен и тяжело протекает шок в случае перекрестных реакций на лечебные препараты, вводимые парентерально (лошадиная сыворотка, вакцины) большим с непереносимостью соответствующих пищевых аллергенов (мясо лошади, кролика, яйца и др.). Предполагается, что “синдром внезапной смерти” у детей может быть обусловлен аллергией к коровьему молоку.

При ПА может наблюдаться сывороточноподобный синдром. Состояние варьирует от среднетяжелого до тяжелого. Особенность синдрома – хроническое рецидивирующее течение с различными аллергическими сыпями, лихорадкой, полиартритами и полиартралгиями, полисерозитами и висцеральными поражениями различных органов. Наиболее тяжелое состояние бывает при

комбинированной, особенно сопутствующей лекарственной аллергии. Могут возникать аутоиммунные заболевания (СКВ, узелковый периартериит).

Генерализованные токсикодермии протекают как самостоятельно, так и при распространении и отягощении кожных проявлений ПА. Процесс иногда начинается с ограниченного очага (дерматит), а затем приобретает генерализованный характер. В других случаях генерализация является как бы первичной, возникает быстро, в реакцию вовлекаются внутренние органы.

Лихорадочный синдром может быть единственным признаком ПА. Субфебрильная температура держится до нескольких месяцев, ее пик совпадает с введением пищевых аллергенов. Приступообразные ознобы с обильным потоотделением (“аллергическая токсемия”) возникают на фоне высокой сенсибилизации. Лечение таких лихорадок не только неэффективно, но может привести к возникновению лекарственной аллергии.

### *Локализованные проявления пищевой аллергии*

*Заболевания пищеварительного тракта.* Поражения ЖКТ разнообразны и наблюдаются на всем его протяжении. Высокая сенсибилизация и наличие положительных тестов уколом на пищевые аллергены часто сочетаются с немедленными симптомами со стороны верхней части ЖКТ и сопровождаются появлением “орального аллергического синдрома”: раздражение слизистой ротовой полости, боли в горле, отек Квинке на губах, щеке и языке, приобретающий выраженный географический рисунок. Больные жалуются на жжение и зуд, нарушение вкуса, усиленное слюноотделение. Реакции возникают как при контакте с пищей (по типу контактного дерматита), так и после ее проглатывания. Если аллергия рецидивирующего характера, слизистая инфильтрируется лейкоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками, в слюне увеличивается уровень IgE-антител. Развиваются катаральные, афтозные и язвенные поражения слизистой оболочки (хейлиты, гингивиты, глосситы, стоматиты), приобретающие хроническое течение в связи с дополнительным инфицированием, особенно на фоне дефицита IgA, лизоцима в слюне и других местных факторов иммунитета. Иногда отмечается сочетание реакций на пищу и косметику (губная помада), зубные эликсиры, пасты, зубоврачебные материалы. Параллельно может возникнуть острое и хроническое аллергическое повреждение слюнных желез, слуховых труб и др.

При эзофагитах наблюдаются боли в пищеводе, усиливающиеся с приемом пищи, жжение за грудиной, отрыжка, дисфагия, легко возникающая рвота.

*Гастриты* чаще встречаются, чем диагностируются. Они нередко сочетаются с поражением разных отделов кишечника (“аллергические гастроэнтеропатии”) и внекишечными проявлениями аллергии (крапивницы, отек Квинке, дерматиты). Связь гастритов с ПА двоякая: 1) хронические гастриты с выраженной секреторной недостаточностью могут служить основой развития вторичной ПА; 2) первичная ПА способна индуцировать развитие нескольких вариантов гастритов. Наиболее типичные из них протекают как вариант хронического рецидивирующего “циклического” гастрита со сниженной или повышенной секреторной. Показатели кислотности могут меняться в связи с обострениями. Симптомы возникают через несколько минут или 1 - 2 ч после приема пи-

ши. Наблюдаются явления раздражения желудка: боли и тяжесть в эпигастральной области, тошнота, рвота с большим количеством слизи. Коликообразные боли бывают очень интенсивные в виде приступов с иррадиацией в шею и плечо (“брюшная мигрень”), с общими симптомами, головной болью, тахикардией, повышением температуры, падением АД (“вегетативная буря”). Описаны случаи внезапной смерти в связи с отеком желудка и дуоденум. При острых проявлениях в слизистой могут быть отек, катаральные и геморрагические изменения (иммунокомплексная реакция).

Другие варианты гастритов протекают с менее острыми реакциями. Одним из проявлений могут быть боли и диспепсия. В слизистой при биопсии находят отек, кровоизлияние и эрозии. Возможно развитие язвенной болезни, хотя последняя может и предшествовать ПА. Встречается эозинофильный гастрит в сочетании с гастроэнтеритом. Хронические атрофические гастриты пищевого генеза могут приводить к аутоиммунным реакциям, появлению антител к обкладочным клеткам или фактору Кастла, нарушению всасываемости витамина В<sub>12</sub> и развитию анемии.

В периоды ремиссии, которые регулярно наступают в случае отсутствия пищевых аллергенов, человек может быть здоровым. Иногда отмечается сезонность обострений, обусловленная приемом пищевых продуктов-аллергенов.

**Поражения тонкого и толстого кишечника** встречаются часто с преимущественной локализацией в одном отделе кишечника или вовлечением большинства его отделов, что определяет клинические проявления. Острая реакция возникает через 30 - 60 мин после приема пищи, обычно ей предшествуют симптомы со стороны желудка. Процесс может носить рецидивирующий характер с четкими фазами ремиссии в случае отсутствия аллергенов. Однако при значительной давности заболевания вовлекаются неспецифические механизмы и ремиссии становятся менее четкими.

Если аллергический процесс преобладает в тонком кишечнике, жалобы будут на острые, схваткообразные, колющие, реже тупые боли по всему животу, урчание, метеоризм, тошноту, рвоту, явления общей интоксикации, степень которой зависит от интенсивности реакции. Живот вздут, отмечаются расстройства стула, поносы могут сменяться запорами. При энтерите господствует полифекалия, стул чаще жидкий с остатками непереваренной пищи. Постоянная аллергическая реакция приводит к развитию синдрома мальабсорбции. Диарея может быть слабой, проходящей или, напротив, длительной, упорной.

Степень нарушения функций кишечника при аллергии определяет клинические симптомы. Среди них наиболее распространены недостаточность пищеварения, всасывания (мальабсорбция), синдром экссудативной энтеропатии или кишечная дискинезия. Одним из проявлений аллергии к молоку может быть снижение всасывания жиров, что приводит к обильным жировым испражнениям, развитию стеатореи, чаще у детей. Встречается нарушение всасывания углеводов, минеральных веществ и белков, особенно при аллергической экссудативной энтеропатии.

Пищевая аллергия в кишечнике может напоминать различные другие заболевания: аппендицит, непроходимость, тромбоз мезентериальных сосудов, сходны с “синдромом раздраженного кишечника”.

Особой разновидностью энтеропатий является целиакия (глютенная энтеропатия), которая обусловлена непереносимостью глютенов - протеинов клейковины злаков. При расщеплении глютенов выделяется пептид глиадин - ведущий фактор в патогенезе целиакии. Генез заболевания сложен и обусловлен первичной или вторично возникшей недостаточностью пептидаз (в частности, N-глутаминил-пептидазы), расщепляющих глиадин, на который развивается токсико-аллергическая реакция. Клинически наблюдаются тошнота, анорексия, чувство распирания в животе и периодические упорные поносы с полифекалией и стеатореей. Встречается легкий “глютеновый шок” с сильными болями в животе, рвотой, бледностью. Могут быть психические нарушения, депрессия, слабоумие, шизофрения. Слизистая кишки атрофируется, укорачиваются ворсинки, повреждается эпителий, углубляются крипты, она инфильтрируется лимфоцитами, плазматическими клетками и другими лейкоцитами. Основной способ диагностики и лечения – безглютеновые диеты. Полностью исключают продукты, содержащие злаковые: пшеничный и ржаной хлеб, каши, крупы, печенье и другие, кроме риса и кукурузы.

Самостоятельную форму заболевания представляет собой эозинофильная гастроэнтеропатия, характеризующаяся инфильтрацией желудка и кишечника эозинофилами. Выделяют три ее типа: поражение слизистой с недостаточностью всасывания и потерей белков; инфильтрация эозинофилами мышечного слоя с симптомами непроходимости привратника и преимущественное повреждение серозной оболочки с симптомами раздражения брюшины и асцитом. Все три формы могут сочетаться с симптомами БА. Как правило, имеются эозинофилия крови, симптомы железодефицитной анемии, белководефицитной энтеропатии, гипогаммаглобулинемия. При биопсии выявляется инфильтрация слизистой эозинофилами. У всех больных обычно повышен уровень сывороточного и дуоденального IgE, имеются антитела к белкам молока, положительные кожные тесты на него и ряд других аллергенов. Элиминация молока высокоэффективна при обычной гиперчувствительности к нему, но не в случае эозинофильной гастроэнтеропатии, когда необходима глюкокортикостероидная терапия.

Следствием пищевой аллергии может быть различная патология печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей. Встречается желчная колика с характерными болями в правом подреберье, напоминающими желчнокаменную болезнь, но с симптомами аллергии (крапивница, бронхоспазм и др.). Печень может служить шоковым органом уже потому, что основная масса пищевых аллергенов попадает через воротную вену в капиллярную сеть ее и, видимо, частично может поглощаться купферовскими клетками. Поэтому в основе некоторых желтух лежит аллергическая реакция, которая может вызывать очаговые или диффузные поражения паренхимы печени. Мишенью пищевой аллергии в ряде случаев служит желчный пузырь. У больных хроническим холециститом аллергическая непереносимость пищи, подтвержденная кожными



пробами, отмечена в 17,5 % случаев. Нами (Забелло С.Г. и др.) доказано, что пищевые добавки и красители вызывают нарушения функции желчного пузыря по данным УЗИ.

**Панкреатиты** пищевого аллергического генеза сочетаются с эозинофилией крови, положительными тестами аллергологического обследования. Отличить клинические аллергические реакции от неаллергических трудно, а порой и невозможно из-за тесной взаимосвязи и однотипности проявлений.

#### *Проявление пищевой аллергии вне желудочно-кишечного тракта*

Зарегистрированы и описаны самые различные клинические синдромы как следствие аллергической реакции на пищу. Заподозрить связь поражения того или иного органа и ткани и ПА можно на основе аллергоанамнеза, обострений на прием определенной пищи и, наоборот, улучшения состояния при ее элиминации.

**Поражения кожи** наблюдаются в виде зуда, крапивницы, отека Квинке, экземы, васкулита, дерматита и нейродермита. Примерно у половины детей аллергия к коровьему молоку проявляется как нейродермит или экзема. Нередко отмечается атопический дерматит, связь которого с пищевыми аллергенами может быть явной или маскируется другими видами аллергических реакций. Кожный зуд встречается как самостоятельная форма и в сочетании с другими аллергическими синдромами.

**Органы дыхания** - нередкое место локализации аллергической реакции пищевого генеза. Причем пищевая сенсибилизация может быть единственной причиной заболеваний или сочетаться с другими видами аллергии. Встречаются риниты, трахеиты, бронхиты, атопическая БА. Возникновение приступа удушья после употребления определенных пищевых продуктов наблюдается в 17% случаев или у 42% больных астмой.

**Синдром Гейнера** – гемосидероз легких, возникающий при повышенной чувствительности к коровьему молоку у новорожденных и детей раннего возраста. Наблюдается свистящее дыхание, одышка, кашель, инфильтраты в легких, анемия, эозинофилия, расстройство ЖКТ, ринит.

Выявляют высокие уровни преципитирующих антител к молоку, в блоктах легких – макрофаги с включениями гемосидерина. Необходима безмолочная диета.

**Нервная система** в той или иной степени всегда вовлечена в аллергическую реакцию пищевого происхождения. Симптоматика различная: слабость, головные боли, раздражительность, бессонница, невралгии. Одним из проявлений может быть мигрень. Головные боли возникают после приема пищи, и если аллерген принимается регулярно, то они почти постоянные. Обычно они выражены сильнее с одной стороны и сопровождаются тошнотой, иногда рвотой. Реакции обусловлены выделением гистамина, лейкотриенов под влиянием различных продуктов (шоколад, чай, кофе, лук, цитрусовые, алкоголь и др.) и в ряде случаев являются псевдоаллергическими.

Встречаются судорожный синдром и реакции в виде энцефалита и менингита.

**Ишемическая болезнь сердца, аритмии, диффузные и ограниченные васкулиты, миокардиты и инфаркты миокарда могут быть следствием ПА.**

**Гематологические нарушения** встречаются при ПА часто. В острый период снижено число лейкоцитов и тромбоцитов, но иногда отмечается лейкоцитоз. При уменьшении количества тромбоцитов на 35% количество эозинофилов может возрастать в 2 раза. При этом по мере развития тромбоцитопении развиваются озноб, лихорадка, кровотечения из слизистых оболочек. Может возникнуть тромбоцитопеническая пурпура или геморрагический васкулит. При аллергии к молоку у 25-75% больных имеется умеренная эозинофилия, хотя при острой анафилактической реакции количество эозинофилов уменьшается.

**Артралгии и артриты**, включая заболевания, подобные ревматоидному артриту, могут быть результатом непереносимости пищевых продуктов. Симптомы артрита у ряда больных исчезали при исключении из пищи сыра. Предполагается прямая связь между аллергическими реакциями замедленного типа к пище и ревматоидным артритом.

Иногда встречаются **нефротические синдромы**, связанные с употреблением молока и других пищевых продуктов, наличием антител класса IgE и положительными кожных проб.

Возможны поражения лор-органов и глаз, обусловленные пищевой гиперчувствительностью.

Следовательно, **клинические признаки пищевой аллергии чрезвычайно разнообразны** и могут проявляться как острые и хронические заболевания всех органов и тканей организма в самых различных сочетаниях с обилием различных симптомов.

### **5.5. Диагностика**

Существуют различные виды непереносимости пищи, от которых следует отличать ПА. Кроме того, при гиперчувствительности к другим аллергенам (лекарственным, бактериальным, аутоантигенам) и пищевым добавкам процесс часто локализуется в кишечнике. С другой стороны, при ПА нередко наблюдаются повреждения иных органов и систем, требующие выявления индуцирующих факторов. Все эти ситуации диктуют необходимость применять различные диагностические методы и определенную последовательность их использования.

Принципы диагностики ПА подобны тем, которые используются для диагностики других аллергических заболеваний и включают неспецифические и специфические методы. Однако их применение всегда предусматривает соответствующее гастроэнтерологическое обследование. Нередко необходимо функциональное обследование печени и поджелудочной железы. Обязательны гельминтологическое исследование кала и копрограмма, клиническое исследование крови, мочи и других биологических жидкостей (желчи и др.) по различным показателям; рентгенологическое и ультразвуковое исследования кишечника и других органов.

**Клинические методы обследования.** Жалобы больного и алергоанамнез являются первым этапом на пути выяснения причин заболевания, причем

характер жалоб, их особенности уже могут дать первое представление о возможной патологии. Анамнез включает выяснение наличия у больных предрасположенности к аллергическим заболеваниям. Его анализ осуществляют так, как и при других видах аллергии. Особое внимание уделяют выяснению связи обострений и развития болезни с видом, количеством и качеством пищи, временем ее приема, особенностями приготовления, вкусовыми и пищевыми привычками больного, употреблением различных напитков. При указании на непереносимость каких-то продуктов важно определить реакцию на блюда, содержащие аналогичные вещества, или овощи и фрукты и другие растительные продукты (пасленовые - томаты, картофель; злаковые - рожь, пшеница и т. д.).

#### **Опросник**

для выявления непереносимости пищевых красителей, добавок и консервантов  
 Были ли любые реакции, неприятные ощущения в животе, колики, понос, рвота, сыпи на:

- окрашенные напитки (кола, сиропы, тархун)
- соки (апельсиновый и др.)
- напитки и воды окрашенные
- пирожные, мороженое
- шоколад
- лекарства (уточнить вид консерванта)
- конфеты
- любые пищевые продукты, потенциально окрашенные или консервированные

В диагностике ПА и установлении связи между приемом определенной пищи и симптомами болезни большое значение имеет ведение больным *пищевого дневника* под руководством врача.

#### **Дневник больного пищевой аллергией**

Дата, время приема пищи	Пищевые продукты (состав, объем, способ приготовления)	Жалобы, симптомы, время их проявления	Стул, время, вид	Прием медикаментов, их переносимость, динамика симптомов	Примечание

Выраженность симптомов:

- симптомы отсутствуют
- + симптомы выражены слабо
- ++ симптомы умеренно выражены
- +++ резко выраженные симптомы

В графе «Пищевые продукты» нужно отмечать название продукта, его объем, вид, способ кулинарной обработки.

В дневнике записывают время приема пищи, подробный ее состав, включая пищевые добавки, количество продукта, особенности приготовления. Затем

отмечают клинические симптомы, их характер и наступающие изменения симптомов. Существуют признанные схемы ведения пищевого дневника. В 1-й графе записывают число, месяц и год, время (минуты, часы) приема пищи. Во 2-й графе нужно указать не только название блюда, но и его полный детальный состав (вид и количество ингредиентов, способ приготовления). Отмечают срок и способ хранения продукта. В стационаре ведут учет, используя меню-раскладку. Пищу рекомендуется принимать 4 раза в день без всяких дополнений. Заполнение графы “жалобы, симптомы” больной согласует с врачом, фиксирует названия всех клинических проявлений, степень их выраженности, наличие стула, его время, характер. В отдельную графу обязательно вписывают все лекарства, какие принимал больной. Желательно их по возможности отметить. Графа “Примечание” служит для записи дополнительных сведений, в том числе исключаемых и подозреваемых аллергенов. Дневник ведут до установления связи заболевания с видом пищевого продукта, иногда в течение 3 - 4 недель.

Ведение дневника необходимо сочетать с определенными диетами. Обычно назначают *основную базисную гипоаллергенную диету*, при которой исключают: 1) острые блюда и пряности (горчицу, перец, лук, чеснок, редьку, хрен, редис, томатную пасту и соус, квашеную капусту, майонез, кофе, шоколад, консервы); 2) все соленое и копченое (сельдь, сыр, соленые овощи, копчености, минеральные воды); 3) алкогольные напитки и пиво; 4) все жареное, заменив его отварным; 5) ограничивают углеводы (сахар) и не превышают обычный объем жидкости и пищи; из жиров – только масло;

Если больной находится на обычном питании и каждый день меняет пищевые продукты, то установить связь заболевания с их приемом трудно, так как аллерген персистирует несколько суток. Поэтому когда больной указывает на непереносимость какого-то продукта, лучше его сразу исключить из диеты на 7 - 10 дней и на фоне такой элиминационной диеты вести дневник. Исключать необходимо подозреваемый продукт и весь круг блюд, в состав которого он входит. Так, при безмолочной диете исключают не только молоко, но и все продукты, содержащие его в том или ином виде (булки, печенье и др.). Перед назначением диеты больному вечером ставят очистительную клизму (1-1,5 л кипяченой воды или лучше такое же количество настоя ромашки). Со следующего утра начинают соблюдать диету. Если требуется, продолжают прием лекарств, которые отменяют после прекращения острой реакции. В случае улучшения состояния на фоне элиминации для подтверждения диагноза необходимо назначить исключенный продукт – возникновение клинических симптомов будет подтверждением того, что продукт действительно является их причиной. Если при этом симптомы обостряются, следует промыть желудок (выпить 5 стаканов воды и вызвать рвоту), поставить очистительную клизму, принять антигистаминные, исключить повторный прием аллергена, при неэффективности этих мер - госпитализировать больного.

Когда виновный продукт больному не известен, надо назначить диету, исключающую наиболее распространенные аллергенные продукты (молоко, яйца, рыбу, шоколад, мед, орехи). Если на этой диете за 3 - 7 дней симптомы

аллергии исчезают, добавляют поочередно исключенные продукты. Проявление симптомов аллергии укажет на непереносимость продукта.

Третий вариант элиминации – более строго исключают возможные аллергенные продукты, оставляя только редко вызывающие аллергию (“минимальная диета” по Роу). Например, рис, рисовый бисквит, рисовый хлеб, 2 стакана чая и 15 г сахара в течение 7 - 14 дней. Перед назначением этой диеты ставят клизму, дают солевое слабительное. При нормализации состояния диету расширяют, добавляя по одному продукту в 3 - 4 дня и оценивая на него реакцию больного. Например, добавляют подсушенный белый хлеб, затем молоко и молочные продукты, говяжье мясо (отварное, без соли), яйцо и т. д. Появление симптомов указывает на аллергенность продукта.

В случаях, когда ограничения в диете не помогают выяснить аллергенный продукт, назначают голодание (употребляют только кипяченую воду - 1,5 - 2 л) в течение 3 - 5 дней с очистительными клизмами ежедневно. Если на голодной диете усиливается сыпь, то вероятен гельминтоз. На 4-й день назначают минимальную диету по Роу, затем каждые 4 - 7 дней вводят по одному продукту. Нередко симптомы исчезают медленно и диету назначают на период, превышающий 2 недели.

**Провокационные тесты.** Провокационные пищевые пробы с подозрительным продуктом, вызывающим реакцию, ставят для подтверждения диагноза после затихания клинических симптомов. Они могут быть пероральными, подъязычными, кожными, подкожными и интрагастральными.

Провокационные пробы выполняются натощак (голод в течение 6 ч) на фоне исключения подозреваемого продукта в течение 4 дней. Больной не должен знать, какой продукт получает (лучше двойной слепой метод). Обязательно исключение лекарств: антигистаминных на не менее 36-48 ч, кортикостероидов - 72 ч при кратковременном приеме и не менее 10-14 дней при более длительном; симпатомиметиков - 24-48 ч. Детально описывают состояние больного и все симптомы до и после приема продукта. Наблюдают в течение 3-4 ч. Реакция может возникнуть в первые минуты, часы или сутки. Необходимо учитывать возможность анафилактических реакций у высокоаллергизированных больных. В таких случаях, например у детей при пробах с молоком, его предварительно разводят 1:100 и начинают тестировать с одной капли, через каждый час увеличивая дозу, а затем и концентрацию (Бахна С. Л., 1985). Пробы можно проводить с другими продуктами не ранее чем через сутки, так как возможны отсроченные реакции, а при оценке замедленных реакций – через 48 - 72 ч при их отсутствии.

Существуют различные способы объективной регистрации провокационных проб с пищевыми аллергенами. Подъязычная проба считается недостаточно чувствительной.

Наиболее распространены лейкопенические (Видаля – Вогана) и тромбоцитопенические тесты, которые регистрируют обычно результаты пероральной пробы. Используют также подсчет пульса (проба Соса) - при положительной пробе увеличивается более чем на 15 уд/мин; измерение АД - снижается диастолическое более чем на 10 мм рт. ст. после приема аллергена.

Результаты пероральной пищевой пробы могут оцениваться по данным функционального состояния кишечника путем УЗИ, рентгеноскопии, электрогастроскопии и гастрофиброскопии с биопсией слизистой оболочки.

Для определения реакции дыхательных путей измеряют показатели функции внешнего дыхания.

В период ремиссии используют кожные пробы (скарификационные, тест уколом) и если они отрицательны – внутрикожные, которые с пищевыми аллергенами менее достоверны, чем с другими. Одна из основных причин низкой достоверности кожных провокационных и лабораторных тестов - в ряде случаев недостаточное соответствие по свойствам аллергенов, используемых для тестирования и вызывающих аллергию. В частности, хотя в результате нагревания термолabileные аллергены разрушаются, в то же время некоторые белковые антигены при взаимодействии с углеводами усиливают аллергенные свойства.

Для определения антител класса IgE при ПА используют иммуноферментные методы. Общий уровень неспецифического IgE не имеет большого диагностического значения.

## 5.6. Лечение и профилактика

### *Элиминация пищевых аллергенов*

Основной метод лечения при аллергических реакциях на пищу – назначение *элиминационной диеты*, при которой исключаются из рациона продукты и добавки, вызывающие аллергию. Элиминационная диета, как правило, назначается на срок не менее 2-х лет, по истечении которого возможно развитие иммунологической толерантности и, следовательно, возобновление употребления продукта. Рекомендовано осторожное постепенное увеличение количества употребляемого продукта. Такая тактика оправдана при развитии пищевой аллергии в детском возрасте. В то же время при системных аллергических реакциях в анамнезе повторно вводить продукт в рацион не рекомендуется. То же касается подростков и взрослых, пищевая аллергия у которых сохраняется на протяжении всей жизни. В острый период реакций применяют антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды.

**Гипоаллергенная диета** направлена на устранение из рациона наиболее аллергенных продуктов, что позволяет снизить антигенную нагрузку на организм в период обострения аллергического заболевания. Использование гипоаллергенной диеты предупреждает расширение спектра аллергенов, на которые реагирует больной, то есть является эффективным методом профилактики полисенсibilизации.

*Необходимо исключить:* соленое, кислое, сладкое, горечи, жареное. Обычно исключают: пресное молоко, сыры, рыбу и морепродукты (морскую и пресноводную рыбу, экстрактивные рыбные бульоны, крабы, креветки, икру и др.), птицу (курица, гусь, индейка и др.), крепкие мясные бульоны, яйца, грибы, томаты, баклажаны, перец, редис, цитрусовые и экзотические фрукты (киви, ананасы, бананы, манго и др.), орехи, мед, шоколад, кофе, какао, кондитерские изделия, специи, пиво и алкоголь. Также исключают консервы, копчености, пря-

ности и другие продукты, содержащие пищевые добавки и консерванты. Однако элиминационная диета зависит от результатов обследования.

*В пищу можно употреблять:* отварное мясо (нежирная говядина), супы крупяные и овощные на вторичном говяжьем бульоне и вегетарианские), молочно-кислые продукты, каши (гречневая, рисовая, геркулес), картофель отварной, масло (сливочное, оливковое, подсолнечное), яблоки печеные, арбуз, компоты из свежих фруктов и сухофруктов, чай, сахар, белый несдобный хлеб.

### **Обучение больных**

Большое значение для эффективности терапии и профилактики рецидивов ПА имеет обучение пациента. Формы обучения: «аллергошколы», беседы, письменные рекомендации, план действий при пищевой непереносимости. Обучение ведению пищевого дневника, выполнению диетотерапии. Важная роль в комплексе профилактических мер отводится сотрудничеству между пациентом и лечащим врачом. Это касается, прежде всего, обучения их контролю течения заболевания, предупреждения обострений и их своевременному лечению, а также детальному информированию о причинах болезни, механизмах развития, факторах риска и прогнозе болезни, а также современных методах лечения и профилактики. Критерием эффективности такой программы активного наблюдения является снижение числа рецидивов, удлинение межрецидивных периодов и достижение стойкой ремиссии в группах активного наблюдения.

**Неспецифические методы лечения.** В случае генерализованных тяжелых проявлений ПА (анафилактический шок и др.) необходимы средства неотложной терапии. При шоке используется весь арсенал противошоковых мероприятий. Необходимо по возможности удалить пищевые продукты, вызвавшие реакцию, промыть желудок теплой водой.

Терапия при острых проявлениях аллергии включает комплекс средств общего и местного воздействия. Целесообразно применять антигистаминные с учетом их предыдущего использования. Часто назначают димедрол, диазолин, тавегил, супрастин, пипольфен, перитол, фенкарол и др. Выбор зависит от индивидуальной чувствительности и переносимости. В стационарах при сильных реакциях их применяют в инъекциях, амбулаторно - в таблетках. Кетотифен может использоваться как в острой фазе, так и для профилактики рецидивов. При ПА он позволяет в ряде случаев получить хорошие результаты, особенно на фоне элиминационных диет.

Препараты антикининового действия и антиферменты (контрикал, трасилол, эпислон-аминокапроновая кислота) являются вспомогательными средствами лечения ПА.

Применение кортикостероидов показано в острых случаях, не поддающихся купированию другими средствами. Их вводят парентерально в течение 2 - 4 дней, до исчезновения симптомов. Если обострения длительные, затяжные, их назначают также внутрь небольшими дозами: преднизолон по 10 - 15 мг в течение 7 - 10 дней со снижением дозы до 2 - 3 мг в течение 7 - 10 дней. Применяют и пролонгированные формы кортикостероидов при затяжном течении процесса.

Наряду с препаратами антимаediatorного действия при проявлениях аллергии в кишечнике, особенно вторичного генеза, используется ряд средств, направленных на нормализацию его функции и ликвидацию того или иного клинического синдрома. При наличии сопутствующей ферментной недостаточности рекомендуются *ферментные препараты* (панзинорм, фестал, полизим, энзистал, мидимфорте, панкреатин, ораза). Чтобы нормализовать обмен, назначают комплекс витаминов, включая витамины А и Е с антиоксидантным эффектом, соли кальция, магния, кобальта, цинка, препараты железа при анемии, анаболические гормоны. В случае преимущественного поражения толстой кишки показаны лечебные клизмы с антиспастическими препаратами, вяжущими и адсорбирующими средствами, нормализующими моторику кишечника. При наличии запоров можно использовать комнатной температуры минеральные воды типа “Эссентуки 17”, “Славянская”, при поносах – “Эссентуки 4” и др.

Если имеются данные о сопутствующей инфекции или *кандидамикозе, дисбактериозе*, назначают голод на 1 - 2 сутки, интестопан, мексаформ, мексазе, бактрим, хлорофиллипт, нитрофураны, неграм, протейный фаг, антистафилококковый  $\gamma$ -глобулин, антигрибковые препараты. Полезны настои клюквы, брусники.

Пробиотики используют с иммунокорректирующей и десенсибилизирующей целью. Однако следует учитывать, что не все препараты бактерий достаточно «живучие» в желудке без надлежащей среды.

Наличие *дисбактериоза* всегда, помимо базисной антибактериальной терапии, направленной против патогенной кишечной флоры, требует корректирующей бактериотерапии (бифидумбактерин по 5 доз 2 раза в день за 30 мин до еды, колибактерин - по 3 - 4 дозы, бификол по 5 доз) в течение 10 дней - 2 недель под контролем состава фекальной микрофлоры. При аллергии к молоку не рекомендуется лактобактерин. Следует, однако, учитывать, что всякая дополнительная терапия, особенно антибактериальная, вызывает сенсibilизацию и возникновение лекарственной аллергии. Должны исключаться окрашенные капсулы, драже (тартразин).

*Энтеросорбцию* как метод, влияющий на удаление ряда веществ и медиаторов, можно использовать при различных клинических формах ПА. Сорбенты различного состава применяют как до, так и после приема пищи. Активированный уголь детям по 0,5г. (1-2 таблетки) 4-5 раз в день в течение 7-12 дней. Взрослым дозы увеличивают. Хорошим эффектом обладает полифепан, который детям назначают по  $\frac{1}{2}$  - 1 ч.ложке; белосорб – по  $\frac{1}{4}$  - 1 ч. ложке 3 раза в день до еды. Курс 10-14 дней. Взрослым аналогично по 1 стол. ложке. СК-сорбент по 1 мл насыпной массы на 1 кг массы тела в сутки в 3 приема за 20-30 мин. до еды.

**Диетотерапия.** В лечении острых проявлений ПА и профилактике ее рецидивов диета - ведущий метод. Исключение поступления пищевых аллергенов, пищевых добавок, уменьшение неспецифических раздражающих и отекстимулирующих свойств пищи позволяет воздействовать на основные этиологические и патогенетические механизмы аллергической реакции.

В случаях с неизвестными индукторами-аллергенами в острый период основной является **базисная гипоаллергенная диета** с ограничением поваренной соли, сахара, исключением механически, химически и биологически раздражаю-



щих экстрактивных веществ, специй, пряностей, алкогольных напитков; кислых продуктов (квашеная капуста), консервов, сыров, цитрусовых, окрашенных напитков и пищевых продуктов (пищевые красители). При необходимости может назначаться более строгая диета (“минимальная” по Роу), которая, способствуя затиханию процесса, позволяет в последующем провести диагностические пробы путем постепенного поочередного назначения различных продуктов.

Многие врачи считают “облигантными” аллергенами яйца, рыбу, цитрусовые, орехи, мед, шоколад, клубнику и ряд других продуктов. Это не совсем верно. Непереносимость большинства этих продуктов индивидуальна и пользы от исключения некоторых из них мало, а ограничения в диете налицо. Отварная (некопченая, невяленая и неконсервированная) рыба аллергенна лишь для конкретных лиц. Ее аллергенность может усиливаться под влиянием специальных методов кулинарной обработки, консервирования или добавления соусов, специй. Аналогичная ситуация с белками яиц, которые – распространенная добавка в кулинарии и при изготовлении колбасных изделий. Другие продукты (шоколад, цитрусовые, орехи, мед и др.) могут содержать готовые медиаторы аллергических реакций и поэтому добавление этих экзогенных медиаторов к “субклиническим” количествам эндогенных, действительно может провоцировать или усиливать клиническую манифестацию аллергии, поэтому аллергенность конкретного продукта зависит от его состава, способа кулинарной обработки, приготовления (жареные блюда потенциально аллергеннее, чем отварные и парные и индивидуальной чувствительности больного.

При точной элиминации виновного пищевого аллергена улучшение наступает через 3-4 дня. Если имеется сопутствующий, хронический воспалительный процесс, то оно наступает медленнее или бывает неполным. Неэффективность элиминации может быть обусловлена ошибочной диагностикой и исключением не всех виновных аллергенов.

Разгрузочно-диетическая терапия может использоваться как метод лечения пищевой аллергии, особенно ее острых проявлений. После их затихания вначале дают наименее аллергенные пищевые продукты, постепенно вводя новые. Исключения пищевых аллергенов можно достичь не только голоданием, но и использованием специальных препаратов, например вивонекса (vivonex), состоящего из аминокислот, растительного масла, электролитов и витаминов. В некоторых случаях полезны гидролизаты лактальбумина, казеина или другие полипептидные и аминокислотно-жировые смеси, используемые для парентерального питания. Такое лечение параллельно служит выявлению переносимого продукта, т. е. диагностике. Иногда полезен вращательный принцип диетотерапии, когда продукт - возможный аллерген - принимают раз в неделю, что снижает сенсibilизацию, особенно дозозависимую.

Для профилактики и с целью лечения возникшей пищевой аллергии дети раннего возраста должны находиться на грудном вскармливании, а пищевой рацион матери не должен содержать веществ, провоцирующих аллергические и псевдоаллергические реакции. При наличии у ребенка аллергических реакций диета матери должна быть базисной гипоаллергенной (см. выше), в необходимых случаях и специфично элиминационной с исключением конкретного, аллерген-

ного для ребенка продукта. Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание нередко провоцирует у него псевдоаллергические реакции. Из-за недостаточной активности и экспрессии ферментов кишечника образуется значительное количество недорасщепленных веществ, которые вызывают как прямую дегрануляцию базофилов, так и хемотаксис и активацию нейтрофилов и макрофагов, выделение цитокинов лимфоцитами, т.е. все механизмы активации клеток системы иммунитета, что и обуславливает клинику аллергии.

Если все же ребенок находится на искусственном вскармливании и не переносит коровье молоко, можно попытаться заменить его козьим или лошадиным, или использовать донорское молоко. В некоторых случаях при непереносимости молока или молочных смесей типа “Малютка”, “Малыш”, “Детолакт” улучшение состояния ребенка можно получить применяя ацидофильные смеси: до 2-х лет “Виталакт”, после – кефир “Наринс”, “Биолакт” и др. В случае их непереносимости применяют соевые смеси: “Нутрисоя”, “Соял”, “Просоял”, “Изомил” в течение 2-5 месяцев. В таких случаях с 3-3,5 месяцев применяют овощной прикорм: картофель, кабачки, капусту и др., которые вводят в рацион постепенно. Используют каши с учетом переносимости, лучше гречневые, рисовые, овсяные. Продукты богатые крахмалом 12 часов вымачивают в холодной воде. Дополнительно с 4-4.5 месяцев в прикорм вводят мясной фарш из малоаллергенных видов мяса (кроличье, баранье). Фруктовые пюре и соки назначают из неаллергенных видов растений (яблоки, клюква, смородина и др.).

**Специфическая элиминационная диетотерапия** - наиболее эффективный метод лечения. После выяснения этиологически значимых аллергенных продуктов необходимо их тщательное исключение из употребления больным, т. е. *назначение лечебных элиминационных диет на длительный срок, а порой на всю жизнь.* Следует учитывать, однако, возможный дефицит некоторых веществ, возникающий в рационе, который необходимо компенсировать. Так, при безмолочной диете может наблюдаться недостаток кальция в организме. Рекомендуют поэтому назначать дополнительно необходимые вещества или кратковременно полноценную диету. С этой целью составлены различные списки разрешенных и запрещенных продуктов при той или другой непереносимости и описаны способы их приготовления.

*Элиминационные диеты. Базисная элиминационная диета.* Употреблять в пищу можно только следующие продукты: отварной рис и рисовые каши, свеклу, салат, спаржу, картофель, баранину, отварную говядину, цыплят, вареные яблоки и груши (не консервированные), соль и максимально ограниченно сахар, оливковое масло, чай.

*Безпшеничная диета.* Запрещается употреблять: хлеб, хлебобулочные изделия (ржаной хлеб содержит пшеницу), булочки, пончики, лепешки, вафли, пирожное, торты, блюда в тесте, кремы; пшеничные каши, супы, содержащие муку; напитки: пиво и заменители кофе (многие содержат муку); пищевые смеси и блюда, в которые входит пшеничная мука.

Разрешается: любая гипоаллергенная пища, не содержащая примеси пшеницы.

Примерный состав продуктов при аллергии к злакам (по Rowe, 1962, с изменениями). Разрешается: картофель, соевый хлеб, говядина, цыпленок, белок, салат, картофельно-соевое печенье и кексы, лимонное и ананасовое желе, сахар, морковь, свекла, тыква, томаты, горох, груши, абрикосы, спаржа, растительное масло, ванильный и лимонный экстракты, пекарский порошок.

*Безмолочная диета.* Нельзя употреблять: молоко и молочные продукты, изделия из него: сливки, сметану, сыры, творог, мороженое, масло, сгущенное молоко; напитки, содержащие молоко, кофе, какао; хлеб и хлебо-булочные и кондитерские изделия, макароны, лапшу, торты, пирожное, печенье, вафли, многие конфеты, шоколад и др.; многие колбасные изделия и сосиски; все продукты и блюда, содержащие примеси молока и молочных продуктов.

Разрешается: гипоаллергенная диета, включающая другие продукты.

Примечание: при длительном применении дополнительно давать соли кальция. Детям назначают козье, лошадиное молоко или растительное – соевое, миндальное.

*Диета с исключением яиц.* Нельзя употреблять: куриные и яйца других птиц, а также продукты, их содержащие; блюда из яиц; мясо курицы; хлеб, хлебо-булочные и кондитерские изделия, торты, пирожное, мороженое (содержат яйца); напитки, кофе, шампанское и другие вина, очищенные яичным белком; приправы к салатам, майонез и др.; колбасы и колбасные изделия; другие блюда и продукты, содержащие яичный порошок.

Разрешается: любая пища без примеси яичных белков и желтков.

*Бестартразиновая диета.* Нельзя употреблять продукты, подкрашенные пищевыми красителями: окрашенные каши, пшеничный хлеб, окрашенные булочные изделия, желе, пудинги, мороженое, конфеты, йогурт, сладкие булочки, мясные полуфабрикаты, некоторые виды замороженной рыбы, масло, маргарин, сыры, некоторые замороженные овощи, некоторые консервированные фрукты, напитки, приготовленные из различных компонентов, горчицу, подкрашенные тартразином соусы.

Нельзя применять освежители рта, освежающие таблетки, зубную пасту.

Нельзя принимать ацетилсалициловую кислоту.

Чтобы избежать запрещения сразу всех продуктов, перечисленных нами, предпочтительно начать с простой диеты, которая состоит только из свежеприготовленного мяса, овощей, фруктов, минеральных вод, на период 2 недели.

## Глава 6. Бронхиальная астма

### 6.1. Основные определения

**Бронхиальная астма** – хроническое *рецидивирующее* аллергическое заболевание дыхательных путей, возникающее вследствие врожденной и/или приобретенной их *гиперреактивности на аллергены и неспецифические факторы*, приводящей к обратимой бронхообструкции, которая клинически проявляется приступами удушья, свистящими хрипами и приступообразным кашлем с затрудненным дыханием.

Ведущие признаки бронхиальной астмы:

- **гиперреактивность и гиперчувствительность** дыхательных путей на аллергены и агенты – основа аллергического воспаления
- **обратимая, приступообразная** рецидивирующая обструкция, исчезающая спонтанно или под влиянием бронхолитической терапии
- **приступы удушья** или приступообразный кашель с затрудненным дыханием

В докладах GINA (Global Initiative for Asthma) и в различных консенсусах утверждается «воспалительная» природа БА, и этим обосновывается противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами. Однако основой астмы служит гиперреактивность дыхательных путей, предшествующая воспалению и заболеванию, подавление которой любыми средствами. Бронходилататоры ( $\beta_2$  агонисты) отменяют приступ удушья, но не являются противовоспалительными препаратами, а ГКС – препараты широкого спектра действия, а не только «противовоспалительные».

**Гиперреактивность и гиперчувствительность бронхов, врожденная или приобретенная - центральный механизм патогенеза БА**

Гиперреактивность бронхов - это повышенный, в отличие от нормы, ответ на различные раздражители - аллергены или неспецифические агенты, характеризующийся снижением к ним порога чувствительности.

**Гиперчувствительность - повышенная чувствительность рецепторов бронхов к низким дозам аллергенов и поллютантов.**

1. Аллергическая гиперреактивность:

- IgE - антитела к аллергену 1 тип
- IgG - антитела к аллергену 2 и 3 типы
- Т-лимфоциты с Т-клеточным рецептором IV тип

2. Псевдоаллергическая гиперреактивность включает:

- дегрануляцию базофилов
- альтернативную активацию комплемента
- неспецифическую активацию моноцитов и Т-лимфоцитов, выделение цитокинов
- дисбаланс медиаторов (аспириновая астма)

3. Смешанная гиперреактивность (1 и 2)

Результат реакций гиперреактивности и гиперчувствительность – *хроническое, рецидивирующее, аллергическое воспаление, приводящее к обструкции бронхов, причиной которой являются: бронхоспазм, отек слизистой оболочки, инфильтрация ее лейкоцитами, гиперсекреция слизи.*

### *Этиология бронхиальной астмы*

Три этиологических фактора:

- генетическая, наследственная, аллергическая и/или дисметаболическая предрасположенность;
- аллергены и/или неспецифические агенты - поллютанты;
- вспомогательные неблагоприятные факторы среды.

#### **Астмогенные аллергены:**

- неинфекционные: пылевые, бытовые, пищевые, эпидермальные, химические, инсектные;
- инфекционные: грибковые, бактериальные, паразитарные, вирусные;

#### **Неспецифические индукторы-поллютанты:**

- химические вещества (сульфиты, озон и др.)
- физические факторы (холод, физические нагрузки)
- биологические индукторы (бактерии, различные протеины)
- нервно-психические воздействия

#### **Эндогенные факторы:**

- дисметаболические
- дисгормональные
- нервно-психические

Эффекты аллергенов и поллютантов опосредуются через бронхоконстрикторные рецепторы и медиаторы, которым противостоят дилатирующие системы (табл. 6).

Таблица 6. Дилатирующие и констриктурирующие рецепторы бронхов

<b>Дилататоры</b>	<b>Констрикторы</b>
	<b>Рецепторы</b>
b2-Адренергические	М-холинергические а-адренергические
Для вазоактивного интестинального пептида	Для вещества Р Для нейрокинина А
H2-гистаминовые	H1-гистаминовые Серотониновые
Для простагландина Е	Для ТАФ Для простагландина F2a; D2; j-рецепторы (юстакapиллярные в легких)
Трахеобронхиальные	Ирритантные
Глюкокортикостероидные	Лейкотриеновые
<b>Медиаторы и нейтротрансмиттеры</b>	
Адреналин	Ацетилхолин
Вазоактивный интестинальный пептид	Вещество Р Нейтрокинины А и В Пептид, ассоциированный с геном кальциотонина (с GRP)
Простагландин Е	Простагландин F2a; D2
Гистамин через H2-рецептор	Лейкотриены C4, D4, E4 . Тромбоцитактивирующий фактор
Кортизол	Гистамин через H1-рецептор Серотонин

Распространенность БА растет во всем мире, частота встречаемости составляет не менее 3-5% среди взрослых и 4-10% среди детей.

В Республике Беларусь по данным обращаемости, общая заболеваемость БА составила: в 2003 году – 614,1 случаев на 100 тыс. населения, в 2006 - 577,6; в 2007 - 592,6. Показатели официальной статистики по частоте встречаемости БА ниже реальных значений в 5-10 раз и более.

Летальность от БА у детей составляет 1%, у взрослых – 2-4%.

### *Классификация*

В МКБ-10 бронхиальная астма подразделяется по форме заболевания: J45.0 Аллергическая (аллергический бронхит, атопическая, экзогенная аллергическая; J45.1 Неаллергическая; J45.8 Смешанная (уточняется сочетание форм); J45.9 Неуточненная астма; J46. Астматический статус.

Новиков Д.К., Новикова В.И., (1990-1994) предложили дополнения к МКБ-10, отражающие существующие варианты БА, тяжесть и течение заболевания, виды ремиссии и осложнения:

#### *J 45.0. Аллергическая*

- Атопическая
    - пыльцевая, бытовая, химическая, пищевая и др.
    - инфекционно-аллергическая: бактериальная, грибковая, паразитарная и др.
  - Экзогенная аллергическая.
- J 45.1. Неаллергическая (псевдоаллергическая)*
- Экзогенная псевдоаллергическая (идиосинкразическая)
    - неспецифическая
    - иммунодефицитная (инфекционно-опосредованная по Г.Б. Федосееву)
  - Эндогенная псевдоаллергическая (дисметаболическая)
    - дисгормональная
    - астма физического усилия
    - астматическая триада, аспириновая
    - нервно-психическая
    - холинергическая

#### *J 45.8. Смешанная (уточняется сочетание форм)*

#### *J 45.9. Неуточненная астма (необходимо уточнение)*

- Поздно возникшая астма
- Профессиональная астма (аллергическая и/или псевдоаллергическая)
- Стероидозависимая астма

#### *J 46. Астматический статус*

#### *Степени тяжести течения:*

- легкое эпизодическое;
- легкое персистирующее;
- средней тяжести;
- тяжелое.

*Фазы течения:* а) обострение с приступами БА; б) ремиссия (межприступный период): нестабильная ремиссия, относительно стабильная ремиссия (более 2 лет), стабильная ремиссия (более 5 лет).

*Виды ремиссии:* спонтанная, элиминационная, возрастная, сезонная, постстероидная, постиммуноотерапевтическая.

*Осложнения:* легочные, внелегочные, ятрогенные (лекарственная аллергия; вторичная стероидзависимая астма и др.).

Согласно GINA 2006, 2007 БА классифицируется по степени контроля над симптомами заболевания: *контролируемая* ( $\leq 2$  эпизодов в неделю, нет потребности в препаратах, норма функции легких, нет обострения), *частично контролируемая* ( $>2$  эпизодов в неделю, есть любой выраженности ограниченные активности, есть ночные симптомы,  $>2$  эпизодов потребности препаратов,  $<80\%$  от должного или лучшего показателя ФВД,  $\geq 1$  обострения за последний год) и *неконтролируемая БА* (наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели). «Контроль» астмы как бы отражает эффективность проводимой терапии, хотя он очевиден при оценке ее ремиссии.

#### *Тяжесть заболевания (без учета форм)*

Подразделение БА по степеням тяжести (GINA 2002) основано на оценке клинических признаков и данных обследований ФВД перед началом лечения.

*Легкая интермиттирующая БА:*

- симптомы болезни возникают реже 1 раза в неделю;
- ночные симптомы 2 раза в месяц или реже;
- нормальная ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>  $>80\%$  от должных величин;
- вариабельность показателей ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ в течение суток менее 20%.

*Лёгкая персистирующая БА:*

- симптомы болезни возникают реже 1 раза в день;
- обострения могут влиять на физическую активность и сон;
- ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц;
- ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>  $>80\%$  от должных величин;
- вариабельность показателей ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ в течение суток не более 30%.

*Персистирующая БА средней степени тяжести:*

- ежедневные симптомы;
- ночные приступы чаще 1 раза в неделю;
- имеется потребность в ежедневном применении агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия;
- обострения могут влиять на физическую активность и сон;
- ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> - 60-80% от должных величин;
- вариабельность показателей ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ в течение суток более 30%.

*Тяжёлая персистирующая БА:*

- беспокоят ежедневные симптомы;
- частые ночные приступы;
- частые обострения;
- физическая активность ограничена;

- ПСВ или  $ОФВ_1 < 60\%$  от должных величин;
- суточная вариабельность показателей  $ОФВ_1$  или ПСВ  $> 30\%$ .

**Астматический статус** (тяжёлое и опасное для жизни состояние) – эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие тяжелого обострения БА («жизнеугрожающая астма», «жизнеугрожающее обострение БА»). Различают анафилактическую (стремительное развитие) и метаболическую (постепенное развитие) формы астматического статуса.

Для астматического статуса характерны следующие признаки.

- Значительная степень обструктивных нарушений, вплоть до полного отсутствия бронхиальной проводимости; непродуктивный кашель.
- Выраженные проявления гипоксии.
- Нарастающая резистентность к бронхорасширяющим средствам.
- В ряде случаев признаки передозировки агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов и метилксантинов.

## **6.2. Клиника и диагностика бронхиальной астмы**

Диагноз часто может быть поставлен на основании жалоб больного и данных общего и аллергологического (см. гл. 2) анамнеза.

### ***Характерные симптомы астмы***

- Приступы удушья (с затруднением выдоха), сухой кашель или продуктивный кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты, затрудненное дыхание, ощущение стеснения в груди, свистящее дыхание, одышка.
- Приступообразный кашель расценивают как эквивалент приступа удушья (кашлевой вариант астмы).
- Симптомы развиваются чаще в утреннее или ночное время, а также при контакте с аллергенами или неспецифическими раздражителями.

### ***Объективные данные***

- В период ремиссии и при отсутствии осложнений БА аускультативная симптоматика может отсутствовать.
- При аускультации лёгких с обеих сторон выявляют жесткое дыхание, диффузные свистящие хрипы экспираторного ( $\pm$ инспираторного) характера; тахипноэ.
- При астматическом статусе отмечают положение ортопноэ, профузную потливость, невозможность произнести фразу на одном выдохе (речь словами), участие вспомогательных мышц в акте дыхания и западение надключичных ямок, свистящие хрипы или ослабленное дыхание и отсутствие хрипов в легких («немое лёгкое»), ЧСС  $> 110$  мин, ЧД  $> 25$  мин.

### ***Инструментальные обследования***

#### ***1. Оценка функции внешнего дыхания***

- Наиболее информативные показатели:
  - $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха в первую секунду;
  - ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость;
  - Индекс Тиффно – соотношение  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ ;
  - ПСВ – пиковая скорость выдоха;



- $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$  – максимальная скорость выдоха на уровне бронхов крупного, среднего и мелкого калибра.
  - Наличие обратимости и вариабельности обструкции определяют с помощью бронхомоторных тестов (с агонистами  $\beta_2$  адренорецепторов – сальбутамолом, фенотеролом, холинолитиками – ипратропия бромидом).
    - Доказательства обратимости обструкции:
      - увеличение  $ОФВ_1$  (или ПСВ) на 12-15% и более, выявляемое через 20 минут после ингаляции 200-400 мкг сальбутамола (или 2,5 мг препарата через небулайзер);
      - увеличение  $ОФВ_1$  (ПСВ) на 15% и более, развивающееся через 2 недели после терапии системными ГКС в дозе 0,5мг/кг/сут по преднизолону.
    - Выявление вариабельности обструкции:
      - мониторинг ПСВ в течение суток (или 1-2 недель) - производят 3 измерения 2 раза в день;
      - ПСВ при астме варьирует более чем на 20% (>10% у пациента, не получающего бронхолитики).
  - Подтверждение гиперреактивности бронхов значительно повышает достоверность диагноза. Выявляется посредством ингаляционных тестов с гистамином, метахолином, физической нагрузкой, вдыханием гипо- или гипертонических растворов натрия хлорида, с подозреваемыми аллергенами. Тесты считают положительными при снижении  $ОФВ_1$  на 20% и более.
2. *Рентгенография органов грудной клетки.* Используют с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями дыхательной системы, выявления осложнений БА (эмфиземы, пневмосклероза, ателектазов и пр.), а также обнаружения деформаций грудины, кифоза грудного отдела позвоночника.
3. *Рентгенография околоносовых пазух.* Исследование позволяет выявить патологию носа и околоносовых пазух, сопутствующую БА (ринит, синусит, полипоз носа и пазух).
4. *ЭКГ.* Используется для выявления сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, осложнений со стороны сердца при БА (лёгочное сердце, сердечная недостаточность, дистрофия миокарда, аритмия).
5. *Бронхоскопия.* Проводят с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей.

#### **Лабораторные обследования**

- **Обязательные**
  - Общий анализ крови (возможно наличие эозинофилии).
  - Общий анализ мокроты (возможно наличие эозинофилии, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко—Лейдена).
  - Бактериологическое исследование мокроты и определение чувствительности микрофлоры дыхательных путей к антибиотикам.
- **Дополнительные** лабораторные исследования проводят для установления степени тяжести БА, её осложнений, а также для выявления осложнений противоастматической терапии.

- Исследование газового состава артериальной крови. При тяжелом обострении астмы  $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст.,  $P_aCO_2$  в норме (36-45 мм.рт.ст.) или повышен.
- Степень насыщения гемоглобина артериальной крови  $O_2$  (сатурация кислородом) –  $SatO_2 < 92\%$  (у детей  $< 95\%$ ).
- рН крови при лёгких приступах и приступах средней степени тяжести обычно в норме, реже отмечают алкалоз. В тяжёлых случаях развивается метаболический и респираторный ацидоз,  $pH < 7,35$ .
- Определение белковых фракций в сыворотке крови.
- Определение уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови.
- Определение концентрации кортизона, адренокортикотропного гормона - для больных, получающих глюкокортикоиды системного действия.

#### *Аллергологическое обследование (см. гл. 2)*

- Кожные пробы позволяют выявить причинно-значимый аллерген. В случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования выполняют провокационные тесты с аллергенами.
- Лабораторные аллергологические тесты являются дополнительным исследованием для установления формы БА. Тесты позволяют выявить атопию и сенсибилизацию к аллергену.

#### *Консультации специалистов*

- Консультация оториноларинголога показана для выявления сопутствующей БА патологии носа и околоносовых пазух.
- Консультация пульмонолога необходима для диагностики других заболеваний дыхательной системы.

#### *Диагностические критерии различных форм астмы*

БА - гетерогенное заболевание, имеющее различные формы. Определение формы заболевания основано на данных анамнеза и клиники, а также результатах обследований.

#### *Атопическая бронхиальная астма*

- Имеется наследственная предрасположенность к аллергии.
- Пароксизмальное течение болезни: резкое обострение при контакте с аллергенами и быстро наступающая ремиссия при их элиминации.
- Сенсибилизация к аллергенам, выявленная посредством кожных и провокационных тестов.
- Наличие специфических IgE-антител.
- Умеренная эозинофилия крови (до 10-12%), мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений.
- Сопутствующие аллергические заболевания (аллергический ринит, атопический дерматит и др.).
- Эффективность противоаллергических средств.

#### *Атопическая пыльцевая бронхиальная астма*

- Симптомы БА совпадают с периодом пыления растений - весенний, летний, летне-осенний.
- Сочетается с сезонным аллергическим ринитом.

- Обострение в зеленой зоне, в сухую ветреную погоду.
- Уменьшение симптомов в дождливую погоду.
- Вне периода пыления наступает ремиссия заболевания.
- Возможны реакции на пищевые продукты растительного происхождения и лекарства из растительного сырья.

#### *Атопическая бытовая и эпидермальная бронхиальная астма*

- Индукторы-аллергены: домашняя пыль, перо подушки, библиотечная пыль, шерсть кошки, собаки.
- Приступ астмы развивается после контакта с аллергеном (пребывание в квартире, загородном доме), быстро купируется бронхолитиками.
- Эффективна специфическая алерговакцинация, кромоны, антимадиаторные препараты.
- Выражен эффект элиминации, характерны длительные ремиссии.

#### *Атопическая пищевая бронхиальная астма*

- Встречается чаще у детей, связана с сенсибилизацией к белкам коровьего молока, рыбе, яйцам, цитрусовым.
- Характерна поливалентная сенсибилизация – к пищевым аллергенам, аллергенам домашней пыли, клещевым, лекарственным аллергенам.
- Симптомы астмы сочетаются с острыми аллергическими реакциями - крапивницей, ангиоотеком, диспептическими явлениями.
- При замедленной реакции на пищевые аллергены клинические проявления развиваются в течение 8-12 и более ч после приема пищевого продукта.
- Эффект элиминации наблюдается после 3-5 дней голодания.
- Положительные провокационные пероральные тесты с пищевыми аллергенами.

#### *Инфекционная БА*

- Инфекционно-аллергическая
  - В основе патогенеза: гиперчувствительность немедленного и замедленного типа к инфекционным аллергенам - бактериям, вирусам, грибам, паразитам.
  - В анамнезе - рецидивирующие инфекции, обострение в сырых помещениях (грибы).
  - Приступ удушья развивается постепенно, носит затяжной характер, обострения астмы чаще среднетяжелое или тяжелое.
  - Выявляется сенсибилизация к инфекционным аллергенам.
  - Кожные и лабораторные тесты с неинфекционными аллергенами отрицательные.
  - Повышенный уровень эозинофилов или нейтрофилов в крови и мокроте.
- Иммунодефицитная (инфекционно-опосредованная)
  - Основа патогенеза: наличие местного или общего иммунодефицита.
  - Триггеры: продукты бактерий, вирусов, грибов, паразитов.
  - Обнаруживаются клинико-лабораторные признаки инфекции (лейкоцитоз, лихорадка, гнойная мокрота, в мокроте – бактерии  $> 10^6$ /мл, грибы  $> 100$ /мл).

- Непродолжительная ремиссия, частые рецидивы инфекций (преимущественно с локализацией в области верхних и нижних дыхательных путей).
- Рентгенологические признаки инфекционного воспаления в легких.

#### *Аспириновая астма (аспириновая триада)*

- Характерна триада клинических симптомов: приступы удушья, полипозный риносинусит, непереносимость НПВП.
- Нередко выявляются полипы слизистой оболочки носа, желудочно-кишечного и урогенитального тракта.
- Положительные пероральный или ингаляционный провокационные тесты с аспирином (лизин-аспирином).
- Иногда выявляется сенсibilизация к различным аллергенам, т.е. имеется смешанная форма БА.
- Течение заболевания, как правило, средней тяжести или тяжёлое.
- Клинические симптомы непереносимости НПВП возникают в период от нескольких минут до 1-2 ч после приема лекарственного средства. Развиваются приступ удушья, яркие симптомы ринита (ринорея, чиханье, заложенность носа), гиперемия кожи шеи и головы, иногда шок. Пациентам с аспириновой астмой запрещают приём НПВП, гидрокортизона гемисукцината, таблетированных препаратов в жёлтой оболочке (в её состав входит тартразин).
- Необходимо ограничить употребление в пищу продуктов, содержащих естественные и синтетические салицилаты: яблоки, абрикосы, апельсины, лимоны, сливы, персики, красную и черную смородину, вишню, малину, землянику, клюкву, изюм, вино, напитки из корнеплодов, газированные напитки, а также все продукты, окрашенные тартразином или содержащие консерванты, подобные аспирину (желе, мороженое, маргарин, сливочное масло, сыры, мясные консервы, торты, пирожные, мармелад и пр.).

#### *Бронхиальная астма физического усилия*

- Приступ удушья, вызываемый физической нагрузкой, является единственным проявлением бронхиальной астмы.
- Положительная провокационная проба с физической нагрузкой - снижение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 20% от должного.

#### *Холинэргическая бронхиальная астма*

- Нарушение бронхиальной проходимости преимущественно на уровне крупных и средних бронхов.
- Наличие бронхореи («влажная астма»).
- Системные проявления гиперваготонии: преимущественно ночные приступы, повышенная потливость, синусовая брадикардия, аритмии, артериальная гипотония, сочетание астмы с язвенной болезнью.
- Повышение уровня ацетилхолина и снижение уровня холинэстеразы в сыворотке крови.

*Стероидозависимая астма* - тяжелая астма, контролируемая только с помощью пероральных ГКС, к действию которых больные относительно резистентны.

- Возможен синдром Иценко-Кушинга: пастозное лицо, рубец щек, гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей с сопутствующим миопатическим

синдромом, отложение жира в области живота, грудной клетки, оссалгии, остеопороз, патологические переломы, нарушение углеводного обмена с появлением признаков диабета, повышение АД, развитие катаракты, стероидного васкулита, нарушения менструального цикла и др.

- Стероидная зависимость чаще наблюдается при наличии аутоиммунной, инфекционной, дисгормональной, аспириновой астмы, или сочетании нескольких клинико-патогенетических вариантов БА у пациента, наличии поливалентной аллергии.

#### *Стероидорезистентная астма*

- Астма, при которой ОФВ<sub>1</sub> не повышается более чем на 15% в ответ на ингаляцию β<sub>2</sub>-агониста после одно-двухнедельного приема большим преднизолона в дозе 40 мг в сутки.
- Встречается у 1 больного из 1000 или 10 000 пациентов с БА.

#### *Профессиональная БА*

- Анамнез: возникает после работы в условиях, вредных для легких.
- Различают 3 формы профессиональной БА: аллергическая, неиммунная (острая) или псевдоаллергическая, смешанная (аллергический и неиммунный механизмы развития, инфекции, промышленные аллергены, ирританты).
- Производственные агенты, способные вызвать развитие аллергической БА подразделяют на 2 группы:
  - *сенсibilизирующие вещества с высокой молекулярной массой*: белки домашних животных, птиц, растительные протеины (мука, зерновая пыль, кофейные бобы, табачная пыль, хлопок, чай; древесная пыль (красный кедр, дуб), краски (антраквинон, кармин, парафенилдиамин), шлаки, летучие соединения (канифоль, соединения припоя), энзимы (экстракт панкреатина, папаин, трипсин, бромелин, пектиназа), латекс, синтетические каучуки);
  - *сенсibilизирующие вещества с низкой молекулярной массой* (изоцианаты, ангидриды, металлы - соли хрома, платины, сульфат никеля; медикаменты - β-лактамы антибиотики, диреваты пиперазина, органические фосфаты, формальдегид, поливинилхлорид, этилен оксид).
- Атопическая профессиональная БА развивается у лиц с наследственной предрасположенностью достаточно быстро после контакта с аллергенами; выявляются IgE-антитела и положительные кожные пробы; характерно быстрое исчезновение симптомов после элиминации аллергенов.
- Аллергическая профессиональная БА развивается у лиц с неатопической конституцией. Это не IgE-зависимая астма, а обусловленная IgG-антителами. В иммунный процесс при аллергической форме астмы вовлекаются также T-лимфоциты (CD8). Характерен период сенсibilизации – более 5 лет работы во вредных условиях, положительные результаты аллергологического обследования.
- Неспецифическая (острая) профессиональная астма – это острое повреждение дыхательных путей - синдром реактивной дисфункции или астма, индуцированная ирритантами. Вызвана однократным воздействием высоких кон-

центраций производственных летучих и газообразных соединений, за рубежом получила название «reactive airway dysfunction» – синдром реактивной дисфункции дыхательных путей. Латентный период отсутствует, нет сенсибилизации к профессиональным агентам.

- Другие формы неспецифической астмы классифицируются как неаллергическая (псевдоаллергическая) профессиональная астма. Вдыхание низких концентраций веществ, присутствующих на рабочем месте, может приводить к нарастанию НГРБ. Путиями включения неиммунологических механизмов являются активация системы комплемента, блокировка бета-адренорецепторов под действием низкомолекулярных соединений, либерация гистамина.
- Профессиональной БА болевают небольшое число работников предприятия.
- Часто симптомам БА предшествуют аллергический ринит и аллергический конъюнктивит.
- Характерно появление первых симптомов астмы после латентного периода (в среднем от 2-х до 5 лет). Не имеет решающего значения стаж работы в контакте с аллергенами, а также превышение допустимого уровня вредности (сенсибилизировать могут даже небольшие концентрации аллергена).
- Чаще всего симптомы астмы появляются уже в начале рабочего дня (немедленная реакция) и уменьшаются после работы, полностью исчезают в выходные дни и во время отпуска. Возможен двухфазный ответ (немедленный и отсроченный) - начало ухудшения самочувствия наступает через 4-6 ч, пик – через 8-10 ч, спад - после 24-48 часов. При изолированном позднем ответе (чаще вызывают агенты низкого молекулярного веса) - симптомы наблюдаются в конце рабочей смены или даже после нее.
- Для полного исчезновения симптоматики иногда требуются недели отстранения от работы.
- Критерии диагностики профессиональной астмы:
  - усиление симптомов БА под воздействием профессиональных факторов у пациентов с установленным диагнозом БА в течение 2-х лет;
  - впервые развившиеся симптомы БА в течение 24 ч после экспозиции высоких доз газа, токсических паров и др. с сохранением симптомов не менее 3-х месяцев;
  - изменение ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ при серийных измерениях в течение суток с усилением бронхообструкции во время работы;
  - динамические изменения неспецифической гиперреактивности бронхов на работе и во время отдыха;
  - положительные провокационные тесты со специфическими агентами.

#### *Дифференциальный диагноз*

Дифференциальную диагностику БА проводят со следующими заболеваниями:

- ХОБЛ и другие обструктивные заболевания легких
- Обструкция верхних дыхательных путей и аспирация инородных тел
- Дисфункция голосовых связок
- Гипервентиляционный синдром и панические атаки
- Пневмоторакс

- Тромбоэмболия лёгочной артерии
- Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный стеноз гортани)
- Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз и другие лёгочные эозинофилии
- Экзогенный аллергический и фиброзирующий альвеолит
- Муковисцидоз
- Саркоидоз
- Коллагенозы
- Эозинофильная пневмония
- Экссудативный плеврит
- Бронхиолит
- Бронхоэктазы
- Ателектазы
- Внелёгочные заболевания (левожелудочковая недостаточность, пороки сердца)
- Бронхиолит
- Бронхоэктазы
- Ателектазы

Чаше возникает необходимость в дифференциальной диагностике БА и ХОБЛ (таблица 7).

Таблица 7. Дифдиагностика БА с ХОБЛ

Астма (лёгкая, средняя)	ХОБЛ
1. Преходящие симптомы:	1. Симптомы постоянны
- приступы удушья	- одышка
- свистящие сухие хрипы, затрудненное дыхание (выдох)	- хрипы, затрудненное дыхание (вдох-выдох)
- пароксизмальный кашель	- постоянный кашель
- трудноотделяемая стекловидная мокрота	- слизистая, слизисто-гнойная
- эозинофилия	- отсутствие эозинофилов, нейтрофилия
2. Высокая эффективность противоастматических средств	2. Слабый эффект $\beta_2$ -симпатомиметиков, ГКС
3. Незначительные R-изменения в легких	3. R-признаки ХОБЛ
4. Обратимость обструкции при спирографии с $\beta_2$ -бронхолитиками	4. Сохранение бронхообструкции при спирографии с $\beta_2$ -бронхолитиками
5. Аллергообследование «+»	5. Аллергообследование «-»
1. Приступообразное течение	6. Прогрессирующее в 40-60 лет
7. Связь с аллергенами, поллютантами	7. Связь с курением

### 6.3. Лечение бронхиальной астмы

Основные цели лечения:

- Полное устранение или значительное уменьшение клинических симптомов.
- Уменьшение частоты и выраженности рецидивов обострений, снижение потребности в медикаментозной терапии, улучшение качества жизни.
- Предупреждение развития угрожающих жизни состояний, летальных исходов, осложнений БА, инвалидизации.

Терапия БА является комплексной и включает:

- *Немедикаментозное лечение*
  - элиминационный (гипоаллергенный) режим;
  - диетотерапия;
  - спелеотерапия;
  - дозированные физические нагрузки;
  - акупунктура;
  - климатотерапия.
- *Специфическая аллерговакцинация при atopической БА*
- *Медикаментозное лечение*
  - купирование приступов удушья;
  - купирование обострений БА;
  - профилактика обострений астмы (базисная поддерживающая терапия).
- Обучение больных.

#### *Этиотропная профилактика астмы и ее обострений*

- Устранение аллергенов и неспецифических раздражающих факторов внешней среды (табачный дым, резкие запахи, поллютанты и др.) или снижение их концентрации облегчает течение заболевания и предупреждает его прогрессирование.
- Соблюдение элиминационной диеты показано при астме пищевого генеза, аспириновой астме. Назначение гипоаллергенной диеты рекомендовано всем пациентам при обострении БА. Диета с ограниченным употреблением продуктов-гистаминолибераторов и продуктов, содержащих эндогенный гистамин, позволяет снизить аллергенную нагрузку и предупредить развитие бронхообструкции.
- Пациентам с БА не рекомендован приём  $\beta$ -адреноблокаторов. При наличии жизненно важных показаний возможно использование селективных блокаторов  $\beta_1$ -адренорецепторов.
- С осторожностью следует назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, поскольку у 3-20% пациентов препараты усиливают бронхообструкцию.
- Лечебная физкультура с использованием индивидуальной дозированной нагрузки, дыхательная гимнастика.
- Физиотерапевтические методы лечения включают спелеотерапию, акупунктуру, перкуссионный и вибрационный массаж.
- Наилучшими климатическими условиями для больных БА считают области на высоте 900-1000 м над уровнем моря с мягким тёплым сухим климатом без резких перемен погоды. Также показаны приморские курорты с достаточно низким уровнем влажности.

#### *Специфическая аллерговакцинация (САВ)*

ВОЗ признано, что САВ или аллерген-специфическая иммунотерапия является наиболее эффективным методом противорецидивного лечения аллергической БА и других IgE-зависимых аллергических заболеваний. Метод основан на



введении в организм больного возрастающих доз причинно-значимого аллергена, что приводит к формированию иммунологической толерантности (неответственности).

#### *Результаты САВ:*

- длительно сохраняющаяся постиммунотерапевтическая ремиссия;
- предотвращение расширения спектра сенсibilизирующих аллергенов;
- предупреждение прогрессирования заболевания, развития его осложнений, инвалидизации пациентов;
- снижение или исключение потребности в лекарственных средствах симптоматической терапии.

*Механизм САВ* обусловлен аллергенспецифическими и неспецифическими механизмами, включающими: изменение изотипа антител у больного: увеличение продукции «блокирующих» IgG<sub>4</sub>-, IgG<sub>1</sub>-, sIgA- и sIgM-антител, уменьшение синтеза IgE-антител; образование антиидиотипических антител; переключение Т-клеточного ответа с Th2 типа на Th1 тип с изменением профиля цитокинов.

*Показание для назначения САВ:* подтверждение этиологической роли аллергена и невозможность прекращения контакта больного с этим аллергеном.

*Нашуточные результаты аллерговакцинации достигаются при проведении лечения на ранних стадиях БА.* Абсолютно неприемлемы и дискредитируют метод рекомендации о назначении САВ лишь в случае неэффективности предшествующей медикаментозной терапии.

*Противопоказания к применению САВ:* обострение астмы, все тяжелые заболевания.

САВ должен проводить врач-аллерголог в условиях специализированных отделений и аллергологических кабинетов.

#### *Купирование приступов удушья*

При приступах удушья используют следующие препараты:

- $\beta_2$ -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин);
- $\beta_2$ -агонисты длительного действия с быстрым началом действия (формотерол);
- комбинированные бронходилататоры, включающие  $\beta_2$ -агонисты короткого действия и ингаляционные холинолитики (фенотерол+ипратропия бромид);
- ингаляционные холинолитики (ипратропиума бромид);
- метилксантины короткого действия (аминофиллин);
- системные ГКС (в/в, пероральные).

#### *$\beta_2$ -агонисты короткого действия*

Препаратами выбора для купирования приступов БА являются короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (уровень доказательности А).

*Тактика применения препаратов короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов:*

- Основной путь введения препаратов – ингаляционный. Для купирования приступа удушья рекомендуют ингалировать 2 дозы препарата, причем интервал между ними в 10-15 секунд соблюдать не требуется.

- Ингаляции  $\beta_2$ -агонистов можно использовать 3-4 раза в течение 1 часа с интервалом между ингаляциями 15-20 мин.
- Наилучший метод доставки – через небулайзер (или с помощью дозированного ингалятора со спейсером – увеличивается дыхательный объем и устраняется неточность асинхронного вдоха).
- При купировании *обострений БА* короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты назначают в регулярном режиме, интенсивность и длительность которого определяют в зависимости от степени тяжести обострения и эффективности проводимой терапии (см. «Купирование обострения БА»).
- Потенцирование бронходилатирующего действия  $\beta_2$ -агонистов короткого действия наблюдается при комбинировании их с холинолитическими лекарственными средствами, кромонами, теофилином.
- Пероральные формы короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов назначают только пациентам, которые не способны принимать ингаляционные препараты, так как они имеют более позднее начало действия (через 20-30 минут), менее активны и вызывают больше побочных эффектов.
- Показаниями к назначению парентеральных форм  $\beta_2$ -агонистов являются:
  - обострение БА, которое является частью системной анафилактической реакции;
  - нарушение сознания, остановка дыхания, кровообращения;
  - рефрактерность к ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам (например, при отеке слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции мокроты, что препятствует проникновению аэрозоля в мелкие бронхи);
  - назначают салбутамол внутривенно медленно 0,5 мг/ч или адреналин подкожно по 0,3 мл 0,1% раствора – три дозы каждые 20 мин, затем те же дозы каждые 4-6 ч.
  - при использовании парентеральных форм  $\beta_2$ -агонистов побочные эффекты ярко выражены, а потому их введение не рекомендовано пациентам старше 40 лет, а также имеющим сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

#### *Побочные эффекты $\beta_2$ -агонистов*

- Тахикардия (но не повышение АД), увеличение сердечного выброса. тремор, гипокалиемия.
- Контроль за безопасностью лечения включает контроль ЭКГ (продолжительность интервала QT не должна увеличиваться более чем на 15%) и определение калия сыворотки крови.
- При регулярном применении (4 и более раз в сутки)  $\beta_2$ -агонистов короткого действия снижается длительность действия препаратов. Частое или растущее использование  $\beta_2$ -агонистов короткого действия является критерием тяжести состояния больного и указывает на неадекватность проводимой противовоспалительной (базисной) терапии.

#### **$\beta_2$ -агонист длительного действия формотерол**

Формотерол – ингаляционно 12-24 мкг 2 раза в сутки (максимальная суточная доза 36 мкг), обладает быстрым началом действия и потому может использоваться для купирования приступа удушья. Однако монотерапия формо-

теролом в качестве препарата неотложной помощи не рекомендуется, поскольку его применение (равно как и монотерапия сальметеролом -  $\beta_2$ -агонистом длительного действия с постепенным началом бронхолитического действия) у некоторых пациентов увеличивало риск смерти от тяжелых астматических осложнений. Предложено формотерол всегда использовать совместно с ИГКС.

Ингалятор, содержащий фиксированную комбинацию будесонида и формотерола (симбикорт) может использоваться как для поддерживающей терапии, так и для неотложной помощи.

#### *Антихолинергические препараты*

Для купирования приступа удушья используют ипратропиума бромид (Атровент), тиотропиума бромид (Спирива) или фиксированные комбинации ипратропиума бромида с фенотеролом (Беродуал), а также комбинацию ипратропиума бромида с салбутамолом (Комбивент).

- Бронходилататорный эффект ипратропиума бромида выражен слабее в сравнении с  $\beta_2$ -агонистами. Начало действия развивается позднее – через 5-30 мин, максимальный эффект достигается обычно через 30–60 мин.
- Является альтернативным бронхолитиком при плохой переносимости  $\beta_2$ -агонистов короткого действия.
- Ипратропиума бромид потенцирует действие  $\beta_2$ -агонистов и метилксантинов при совместном применении.

*Побочные эффекты:* сухость и горечь во рту, ухудшение течения глаукомы, нарушение мочеиспускания (при аденоме простаты).

#### *Метилксантины короткого действия*

Аминофиллин, (аминофиллин; зуфиллин - теофиллин с 1,2-этилендиамином, содержание теофиллина около 80%).

- Уступают  $\beta_2$ -агонистам в силе и скорости бронхорасширяющего эффекта.
- Использовать только при тяжелом обострении БА и наличии рефрактерности к  $\beta_2$ -агонистам и антихолинергическим препаратам, а также при отсутствии ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов быстрого действия или средств их доставки для детей раннего возраста, или при отказе родителей от ингаляционной терапии.
- Основной путь введения препаратов – парентеральный. Пероральные формы метилксантинов короткого действия для купирования приступа малозффективны.
- Нагрузочная доза 2,4 % раствора 5-6 мг/кг веса в течение 30 мин внутривенно медленно или дробно в соответствующих дозах каждые 4-5 часов (или внутрь 5-6 мг/кг веса в сутки в 1-3 приема).
- Поддерживающая доза 0,5-0,9 мг/кг/час в виде непрерывной инфузии или дробно в соответствующих дозах каждые 4-5 часов.
- Необходимо регулярное определение концентрации препарата в крови. Дозу препарата необходимо титровать до достижения сывороточного уровня 10-15 мг/л. Токсическая доза 20 мкг/мл ненамного превышает терапевтическую дозу.

- Максимальные дозы теофиллина, которые допустимы при отсутствии контроля концентрации его в сыворотке крови: у детей до 12 лет – 20 мг/кг/сут, у подростков 12-16 лет – 18 мг/кг/сут, в возрасте 16 лет и старше – 13 мг/кг/сут (не более - 900 мг/сут).
- Необходимо учитывать дозы метилксантинов (короткого и длительного действия), полученные накануне, а также наличие факторов, влияющих на скорость выведения теофиллина из организма больного.
- Клиренс теофиллина может быть снижен настолько, что от применения препарата придется отказаться.
- *Побочные эффекты:* соответствуют теофиллину с замедленным высвобождением: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, тахикардия, аритмии, головная боль, бессонница, судороги.

### *Системные ГКС*

**Преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон** (внутривенные и пероральные формы, при приеме внутрь не менее эффективны, чем при в/в введении). Назначают при неполном или плохом ответе на терапию короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами в течение 1 ч:

- пероральные ГКС – по 2 таблетки каждые 2 часа (до устранения симптомов БА, до сохранения бронхолитического эффекта в течение 4 часов и показателей ПСВ > 80%), суточная доза - 30-60 мг в пересчете на преднизолон.
- внутривенное введение преднизолона в дозе 200 мг каждые 6 ч, суточная доза – 800 мг.

### *Купирование обострения астмы*

Объем используемой для купирования обострения БА терапии зависит от степени тяжести обострения, определяемой клиническими симптомами, показателями ФВД, параметрами газового состава крови, кислотно-щелочного состояния, ЭКГ.

#### **Алгоритм лечения легкого обострения БА**

$\beta_2$ -агонисты 3-4 раза в течение 1 часа.

- *При хорошем ответе* на терапию (бронхолитический эффект сохраняется в течение 4 часов, ПСВ > 80%) продолжить ингаляции  $\beta_2$ -агонистов каждые 4-6 часов в течение 24-48 часов.
- *При неполном ответе на терапию* в течение 1-2 ч (ПСВ 60-80%):
  - добавить перорально ГКС - 2 таблетки каждые 2 часа (до улучшения), суточная доза равна 30-60 мг в пересчете на преднизолон;
  - продолжить ингаляции  $\beta_2$ -агонистов каждые 4 часа в течение 24-48 часов.
- *При плохом ответе на терапию* в течение 1 ч (ПСВ менее 60%):
  - добавить перорально ГКС;
  - показана госпитализация в стационар для оказания неотложной помощи.

### Алгоритм терапии обострения БА средней тяжести

- $\beta_2$ -агонисты 3-4 раза в течение 1 часа через дозированный аэрозольный ингалятор+спейсер или небулайзер.
- Альтернативный вариант – назначение ипратропиума бромид.
- ГКС перорально.
- Оценка ответа в пределах 1-3 ч, мониторинг состояния каждые 15-30 мин.
- *При хорошем ответе* на терапию (бронхолитический эффект сохраняется в течение 4 часов, ПСВ>70%, нет расстройств дыхания):
  - продолжить ингаляции  $\beta_2$ -агонистов каждые 4 часа в течение 24-48 часов,
  - прием пероральных ГКС.
- *При неполном ответе на терапию* в течение 1-2 ч (сохраняются симптомы БА, ПСВ 50-70%):
  - добавить перорально ГКС,
  - продолжить ингаляции  $\beta_2$ -агонистов,
  - срочная госпитализация.
- *При плохом ответе на терапию* в течение 1 ч (состояние больного угрожающее, выраженные симптомы БА, ПСВ 30-50%,  $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст.,  $P_aCO_2 > 45$  мм.рт.ст.):
  - немедленная госпитализация;
  - $\beta_2$ -агонисты через небулайзер с кислородом;
  - добавить ингаляционные холинолитики (ипратропиума бромид либо беродуал);
  - перорально ГКС 30-60 мг/сутки в пересчете на преднизолон, или внутривенно преднизолон 200 мг каждые 6 ч;
  - оксигенотерапия;
  - теофиллины короткого действия;
  - проведение ИВЛ при угрожающем состоянии.

### Алгоритм терапии тяжелого обострения БА

Тяжелое обострение БА – приступ БА, характеризующийся необычной тяжестью и резистентностью к стандартной терапии.

- Терапия первой линии тяжелого обострения БА:
  - Кислородотерапия
  - $\beta_2$ -агонисты
  - Глюкокортикостероиды
- Терапия второй линии тяжелого обострения БА:
  - Антихолинергические препараты
  - Метилксангины
  - Парентеральные  $\beta_2$ -агонисты
- Терапия третьей линии тяжелого обострения БА:
  - Магния сульфат
  - Гелиокс
  - Респираторная поддержка
- Терапия, не рекомендованная при тяжелом обострении БА

- Седативные препараты
- Муколитики
- Тиопентал
- Введение больших объемов жидкости
- Антибиотики (показаны только в случае бактериальной инфекции)
- Бронхоальвеолярный лаваж
- Плазмаферез

#### **Тактика ведения больных с тяжелым обострением БА в стационаре**

- Начальная терапия и оценка ответа в пределах 1-2ч (физикальное исследование, мониторингирование ПСВ, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub>).
- Хороший ответ – бронходилатирующий эффект на β<sub>2</sub>-агонисты сохраняется в течение 4ч; β<sub>2</sub>-агонисты каждые 4 ч в течение 24-48 ч, продолжить прием системных ГСК+иГКС.
- Неполный ответ в течение 1-2 ч: продолжение лечения в течение 6-12 ч, при отсутствии улучшения – перевод в РАО.
- Неудовлетворительный ответ (выявлены критерии жизнеугрожающей БА) – перевод в РАО, β<sub>2</sub>-агонисты через небулайзер с кислородом; добавить ингаляционные холинолитики, продолжить прием ГКС, оксигенотерапия, теofilлины короткого действия, при угрожающем состоянии - проведение ИВЛ.

#### ***Противорецидивная базисная фармакотерапия***

Препараты поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно. К лекарственным средствам противорецидивного действия относятся:

- Ингаляционные формы кромоглициевой кислоты или недокромила натрия.
- Ингаляционные и системные глюкокортикостероиды.
- Агонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов пролонгированного действия.
- Комбинированные формы: глюкокортикоиды + агонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов длительного действия.
- Комбинированные формы: агонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов короткого действия+кромоглициевая кислота.
- Препараты теofilлина пролонгированного действия.
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

**Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)** являются эффективными препаратами для лечения воспаления дыхательных путей при БА средне-тяжелого и тяжелого течения.

*Показаниями для назначения иГКС являются:*

- Приступы астмы чаще 2 дней в неделю.
- Неэффективность других средств и методов терапии.

*Рекомендации по использованию иГКС:*

- Не применяют при легкой астме.
- Начать лечение следует с дозы, соответствующей тяжести течения БА – с высокой при тяжелом течении БА (800-2000 мкг/сутки бекламетазона или

др. иГКС в эквивалентной дозе); со средней дозы иГКС при среднетяжелом течении БА (600-1200 мкг/сутки бекламетазона). Рекомендуемые для лечения дозы иГКС представлены в таблице 8.

Таблица 8. Расчетные эквивалентные дозы иГКС

Лекарственное средство	Низкие суточные дозы (мкг)	Средние суточные дозы (мкг)	Высокие суточные дозы (мкг)	
<i>Взрослые</i>				
Бекламетазона дипропионат*	200-500	>500-1000	>1000-2000	
Будесонид**	200-400	>400-800	>800-1600	
Циклесонид**	80-160	>160-320	>320-1280	
Флунизолид	500-1000	>1000-2000	>2000	
Флутиказон	100-250	>250-500	>500-1000	
Мометазона фураат**	200-400	>400-800	>800-1200	
Триамцинолона ацетонид	400-1000	>1000-2000	>2000	
<i>Дети</i>				
Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)	Средние суточные дозы (мкг)	Высокие суточные дозы(мкг)	Возраст пациента
Бекламетазона дипропионат*	100-400	>400-800	>800	≥ 5 лет
Будесонид**	100-200	>200-400	>400	порошковый ингалятор ≥6, раствор для небулизации – 1-8 лет
Циклесонид**	80-160	>160-320	>320	> 12 лет
Флунизолид	500-750	>750-1250	>1250	≥ 6 лет
Флутиказон	100-200	>200-500	>500	> 4 лет
Мометазона фураат**	100-200	>200-400	>400	> 4 лет
Триамцинолона ацетонид	400-800	>800-1200	>1200	≥ 6 лет
* - Доза бекламетазона дипропионата приведена для фреоновых ингаляторов, при использовании бесфреоновых ингаляторов эта доза в 2 раза меньше.				
** - показаны для применения 1 раз в сутки пациентам с легкой персистирующей БА. Флутиказон и мометазон имеют наиболее сильный противовоспалительный эффект (примерно в 2 раза больше в сравнении с бекламетазоном, будесонидом, флунизолидом).				

- Основной эффект иГКС достигается при применении сравнительно низких доз, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки. Увеличение доз до высоких незначительно увеличивает эффективность терапии, но повышает риск развития побочных эффектов. Выбор дозы и препарата основан не только на степени тяжести БА, но и на индивидуальной чувствительности рецепторов пациента к иГКС.
- Клинический эффект терапии проявляется на 7-10 день. Для длительного применения предпочтительнее назначение наименьшей эффективной дозы с целью исключения побочного действия препарата. Если при этом сохраняются симптомы БА, к лечению добавляют еще один или 2 других препарата, используемых для поддерживающей терапии (+ пролонгированные β<sub>2</sub>-агонисты, антилейкотриеновые препараты или препараты теофиллина).

- Использовать препарат 2 раза в сутки, при низких дозах возможен переход на однократный прием.
- Придерживаться стратегии длительного, стабильного дозирования - терапии иГКС продолжать до достижения наилучших индивидуальных показателей ПСВ.
- Снижение дозы препарата на 50% возможно после 3-х месячного курса лечения иГКС при БА средней тяжести, и после 6 месяцев терапии при БА тяжелого течения, при условии достижения стойкого (в течение 3-х месяцев) клинического эффекта и улучшение показателя ПСВ.
- При обострении БА следует увеличить дозу ранее применяемого больным иГКС в 2-4 раза.
- Для улучшения доставки иГКС в дыхательные пути и уменьшения побочных эффектов использовать спейсер, небулайзер (для ингаляции растворов будесонида, флутиказона пропионата), турбухалер, циклохалер и др. с порошковой формой препарата.
- Прополаскивать полость рта после ингаляции.

*Побочные эффекты иГКС* разделяются на местные и системные.

К наиболее часто встречающимся местным побочным эффектам относят кандидоз слизистой полости рта (развивается у 5-45% пациентов), дисфункцию голосовых связок (у 20-30%), иногда кашель, бронхоспазм (ирритация пропеллентами, содержащимися в дозированных ингаляторах).

Системные побочные эффекты включают угнетение функции надпочечников, появление синяков, негативное влияние на обмен в костной ткани (остеопороз, переломы), задержка роста у детей, развитие глаукомы и катаракты. Системные побочные эффекты иГКС проявляются при назначении препаратов в высоких дозах, в случае отсутствия системы доставки. Наиболее безопасными препаратами являются циклесонид, будесонид, флутиказона пропионат. Применение иГКС в дозе, не превышающей эквивалентной 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается системными эффектами. Установлено, что 400-600 мкг/сут бекламетазона дипропионата эквивалентны 5-10 мг преднизолона, используемого перорально.

*Комбинированный препарат:  $\beta_2$ -агонист короткого действия+иГКС: сальбутамол 100 мкг и беклометазон 50 мкг – Беклосол*

Беклосол применяют для упрощения схемы лечения для больного. Препарат не предназначен для купирования приступов удушья. Используется в качестве препарата поддерживающей терапии при лечении астмы или для пациентов, зависимых от иГКС (использующих беклометазон). Рекомендуемая доза 1 ингаляция 3 раза в день или по 2 ингаляции 2 раза в день.

Побочные эффекты аналогичные другим иГКС и  $\beta_2$ -агонистам короткого действия, возрастное ограничение – с 16 лет.

Системные глюкокортикостероиды применяют только при тяжёлом течении БА в случае недостаточной эффективности терапии, в том числе иГКС.

- При длительной терапии БА системными ГКС преднизолон и метилпреднизолон (препараты промежуточной длительности действия) являются препаратами выбора, так как обладают минимальным минералокортикоидным



эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и слабо выраженным действием на поперечнополосатую мускулатуру.

- Расчет дозы препарата идет из принципа наименьшей, контролирующей симптомы БА. Детям до 1 года для купирования обострения назначают преднизолон 1-2 мг/кг/сут, детям 1-5 лет – 0,02 г/сут, детям 5-15 лет – 0,02-0,04 г/сут, детям старше 15 лет и взрослым – 0,02-0,04 г/сут (или 1-2 мг/кг/сутки, но не более 0,06 г/сутки). Дозы других системных ГКС для взрослых: метилпреднизолон - 0,012—0,08 г/сут; дексаметазон - 0,002—0,006 г/сут; триамцинолон - 0,008-0,016 г/сут.; бетаметазона динатрия фосфат 0,002 г в/в или бетаметазона дипропионат 0,005 г 1 раз в 2—4 нед в/м.
- Выраженный клинический эффект наступает обычно на 2-3 сутки приема препарата. Используют короткие курсы лечения – 3-10 дней. Снижение дозы и отмену препарата можно производить быстро, в течение нескольких дней.
- При персистирующем течении БА на фоне проводимой терапии иГКС и бронхолитиками, назначается длительный (более 2-х недель) курс лечения системными ГКС, отмена постепенная под контролем клинических симптомов и показателей ФВД. Длительное применение системных ГКС является наименее желаемым вариантом терапии БА, поскольку имеется высокая вероятность развития побочных эффектов.

*Побочные эффекты системных ГКС:* сахарный диабет, остеопороз, артериальная гипертензия, стрии и образование синяков на коже, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, катаракта, мышечная слабость и др., связанные с влиянием препаратов на обмен веществ.

Следует помнить, что депонированные препараты вызывают появление наиболее выраженных побочных эффектов и потому их применение при БА должно быть ограничено.

*Агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (сальметерол, формотерол, сальтокс)*

- Ингаляционные формы  $\beta_2$ -агонистов длительного действия:
  - Сальметерол - бронходилатационный эффект наступает через 20-30 минут, продолжительность действия 10-12 ч, разрешен детям старше 4-х лет.
  - Формотерол – бронходилатационный эффект наступает быстро - через 1-3 минуты, продолжительность действия более 12 ч, разрешен детям старше 5-х лет.-
- Оральные формы: сальтокс, вольмакс, бамбутерол. Пероральные формы вызывают больше побочных эффектов в сравнении с ингаляционными формами  $\beta_2$ -агонистов длительного действия.

*Показания для назначения:*

- потребность в ингаляциях  $\beta_2$ -агонистов короткого действия более 4 раз в сутки;
- ночные приступы астмы;
- профилактика постнагрузочного бронхоспазма;
- контакт пациента с irritантами;

- недостаточная эффективность стандартных (средних) доз иГКС (более эффективно, чем удвоение дозы иГКС);
- для снижения дозы иГКС.

*Рекомендации по использованию:*

- не используются в виде монотерапии;
- не должны назначаться без иГКС (возрастает риск летальных исходов);
- использовать регулярно, а не для немедленного снятия симптомов астмы.

*Побочные эффекты:* встречаются редко - тахикардия, тремор скелетных мышц, гипокалиемия. Постоянное применение  $\beta_2$ -агонистов длительного действия может привести к развитию относительной рефрактерности к ним (как и при применении  $\beta_2$ -агонистов короткого действия) и может увеличить риск развития летального исхода.

*Комбинированные препараты: иГКС+ $\beta_2$ -агонисты длительного действия (флутиказона пропионат+сальметерол;будесонид+ формотерол)*

Введение комбинированных препаратов, содержащих фиксированную комбинацию, более эффективно, чем отдельное использование каждого препарата. В комбинации иГКС и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия проявляют синергизм.

ГКС увеличивают количество  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах, что приводит к усилению бронхолитического действия эндогенных катехоламинов и самих лекарственных средств -  $\beta_2$ -агонистов, препятствует развитию десенситизации и уменьшению количества  $\beta_2$ -адренорецепторов на поверхностиклетки, которые возникают при многократном применении  $\beta_2$ -агонистов.

$\beta_2$ -агонисты длительного действия обладают некоторыми противовоспалительными эффектами, в частности уменьшают проницаемость сосудов, ингибируют высвобождение медиаторов аллергии их тучных клеток, эозинофилов и , соответственно усиливают эффекты ГКС.

При использовании комбинированных препаратов существенно возрастает приверженность пациента к лечению.

*Показания для назначения:*

- при среднетяжелой и тяжелой БА пациентам, у которых сохраняются симптомы астмы на фоне терапии средними и высокими дозами иГКС;
- пациентам, получающим отдельно иГКС и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
- для уменьшения дозы иГКС;
- комбинация будесонид + формотерол может использоваться не только для поддерживающей регулярной терапии, но и для купирования приступа.
- Флутиказона пропионат (100, 250, 500 мг) + сальметерол (50 мг), торговое название «Серетид». Назначают по 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. Бронходилатационный эффект наступает через 20-30 минут, его продол-

жительность более 12 ч. Эффект действия флутиказона пропионата наступает в течение 24 часов, максимальный – через 1-2 недели.

- Будесонид (80, 16 мг) + формотерол (4,5 мг), торговое название «Симбикорт». Назначают по 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. Назначают по 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. Бронходилатационный эффект быстро развивается и наступает через 1-3 минуты, продолжительность действия более 12 ч. Эффект будесонида наступает в течение 24 часов, максимальный – через 2-4 недели.

**Кромоны:** *кромогликат натрия (интал, кромоген, кропоз), недокромол натрия (тайлед)*

Кромоны предупреждают бронхоспазм, в том числе постнагрузочный, но не оказывают бронхолитического действия. Они уменьшают проницаемость слизистых оболочек и их гиперреактивность. Обладают высокой безопасностью. Кромоны достаточно эффективны примерно у 60% пациентов.

- Кромоны применяют при любой форме легкой или среднетяжелой БА.
- Кромоглициевая кислота используется в дозе 2-10 мг 4 раза в сутки.
- Недокромил натрия применяют в дозе 4 мг 2-4 раза в сутки. При наличии приступов бронхоспазма, возникающих на фоне физической нагрузки, доза составляет 4 мг, ингаляцию проводят за 15-60 мин до нагрузки.
- Формы выпуска: дозированный аэрозольный ингалятор, порошок в капсулах для ингаляций, растворы для ингаляций, капсулы для приема внутрь (налкром).
- Побочные эффекты: раздражение ротоглотки, кашель, неприятный вкус.

*Комбинированная форма: фенотерол+кромоглициевая кислота*, торговое название «Дитек», назначают ингаляции по 2 дозы 2-4 раза в сутки.

**Задитен (кетотифен, астафен, кетасма)** – антимедиаторный препарат, стабилизатор мембран тучных клеток. Формы выпуска: табл., 1 мг; сироп, содержащий в 5 мл 1 мг препарата, прием по 1 мг 2 раза в день, при необходимости до 2 мг 2 раза в день. Детям до 3 лет назначают по 1/3-1/2 таб. 2 раза в день. Курс лечения - 3 - 6 месяцев, иногда до 1-2-х и более лет без перерыва.

*Побочные эффекты:* слабый седативный эффект, сухость во рту, головокружение, головная боль, усиление аппетита, увеличение массы тела. Может быть гистаминолибератором.

Не рекомендуется сочетать с антидиабетическими, сульфаниламидными препаратами (обратимая тромбоцитопения). Не следует применять при беременности и в период лактации.

**Метилксантин с замедленным высвобождением: теофиллин**

Теофиллин (Теопэк, Теотард, Эуфилонг) оказывает умеренный бронходилатирующий эффект, слабое противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

**Показания:** применяют для усиления эффекта кромонов и иГКС, а также при сочетании астмы и ХОБЛ. Препарат недостаточно эффективен в виде монотерапии.

- **Противопоказан** при аллергии к этилендиамину (перекрестные реакции с препаратами хлоропирамин (супрастин), химетилэтилендиамин (дегистин), напитками «Кока-кола», «Тархун» и др., шоколадом), язвенной болезни в стадии обострения, тахикардии, экстрасистолии, артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, стенокардии, остром инфаркте миокарда, геморрагическом инсульте, кровоизлиянии в сетчатку глаза, эпилепсии, судорожном синдроме, тяжелой почечной и печеночной недостаточности.
- **Побочные эффекты:**
  - со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота, рвота, изжога, боли в животе, ulcerогенное действие, диарея, релаксация нижнего сфинктера пищевода;
  - со стороны сердечно-сосудистой системы - тахикардия, аритмии, экстрасистолия, артериальная гипертензия (или гипотензия), гиперемия кожи, субфебрильная температура;
  - со стороны центральной нервной системы - головная боль, головокружение, бессонница, тремор, судороги;
  - со стороны мочевой системы – диуретическое действие, затруднение мочеиспускания у пожилых людей.
- Для предупреждения передозировки и развития токсических эффектов действия требуется мониторинг уровня теофиллина в плазме (оптимальное содержание 5-15 мг/л, < 12 мг/мл при беременности), индивидуальный подбор начальной дозы с учетом наличия факторов, влияющих на скорость выведения теофиллина.

**Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст, пobilукаст, велукаст**

**Ингибитор 5-липоксигеназы: zileuton.**

Обладают слабым бронходилатирующим и противовоспалительным эффектом.

**Показания для назначения:**

- сочетание астмы и аллергического ринита;
  - аспириновая астма;
  - для уменьшения дозы иГКС (А-В);
  - астма физического усилия.
- Зафирлукаст (Аколат), табл. 20 мг, принимают в дозе 20 мг 2 раза в сутки (применяется в педиатрической практике, разрешен детям старше 7 лет).
  - Монтелукаст (Сингуляр), табл. 5 и 10 мг, принимают в дозе 10 мг 1 раз в сутки (применяется в педиатрической практике, разрешен детям старше года).
  - **Побочные эффекты:** головная боль, боли в животе, крапивница, ангионевротический отек, сыпь, гепатотоксическое действие zileutona, зафирлукаста (проходит после отмены препаратов), фарингит и гриппоподобные симптомы при приеме зафирлукаста.

### *Поддерживающая терапия БА различной степени тяжести*

Выбор варианта поддерживающей терапии и ее объем зависят от степени тяжести и формы БА, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости лекарственных средств.

Применяют ступенчатый подход к лечению БА, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести БА. Если терапия какой-либо степени малоэффективна или течение БА ухудшается, объем терапии следует увеличить (переход на ступень вверх).

#### ■ *Ступень 1. Лёгкое интермиттирующее течение БА*

- Длительная терапия противовоспалительными препаратами, как правило, не требуется. Используют кромоны, теофиллин. Показаны любые виды немедикаментозной терапии.

#### ■ *Ступень 2. Лёгкое персистирующее течение БА*

- При атопической бронхиальной астме – специфическая аллерговакцинация.
- Ингаляционные формы кромоглициевой кислоты или недокромила натрия.
- Препараты теофиллина пролонгированного действия.
- Комбинированные ЛС: агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия+кромоглициевая кислота.
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

#### ■ *Ступень 3. БА средней тяжести.*

- При атопической бронхиальной астме – специфическая аллерговакцинация.
- Ингаляционные формы кромоглициевой кислоты или недокромила натрия.
- Препараты теофиллина пролонгированного действия.
- Ингаляционные формы глюкокортикоидов в средних дозах.
- Агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов пролонгированного действия.
- Комбинированные формы глюкокортикоиды + агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия.
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

#### ■ *Ступень 4. Тяжёлое течение*

- Ингаляционные формы глюкокортикоидов в дозе 1000 мкг/сут и более (в перерасчёте на беклометазон).
- Ингаляционные формы кромонов или недокромила натрия.
- Агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов пролонгированного действия (ингаляционные формы).
- Комбинированные ингаляционные препараты глюкокортикоидов+агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия.
- Препараты теофиллина пролонгированного действия.
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
- Системные формы глюкокортикоидов применяют при недостаточной эффективности вышеуказанной терапии.

## ***Поддерживающая терапия БА различной степени тяжести у детей***

### **■ Лёгкое течение БА**

- При атопической бронхиальной астме – специфическая алерговакцинация.
- Ингаляционные формы кромоглициевой кислоты или недокромила натрия.
- Комбинированные лекарственные средства: агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия + кромоглициевая кислота.
- Препараты теофиллина пролонгированного действия (старше 5 лет, рекомендуемая доза 10 мг/кг/сутки или меньше).

### **■ БА средней тяжести**

- При атопической бронхиальной астме – специфическая алерговакцинация.
- Ингаляционные формы глюкокортикоидов в средних дозах.
- Ингаляционные формы агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов пролонгированного действия (старше 5 лет).
- Комбинированные формы иГКС + агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (4-х лет и старше).
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (2-х лет и старше).

### **■ Тяжёлое течение**

- Ингаляционные формы глюкокортикоидов в высокой дозе.
- Ингаляционные формы агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов пролонгированного действия (старше 5 лет).
- Препараты теофиллина пролонгированного действия (старше 5 лет, рекомендуемая доза 10 мг/кг/сутки или меньше, при применении более высоких доз производить измерение концентрации теофиллина в плазме).
- Комбинированные ингаляционные препараты глюкокортикоидов+ агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (4-х лет и старше).
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (2-х лет и старше).
- Системные ГКС можно назначать только детям с тяжелым обострением БА.

### ***Особенности поддерживающей терапии у детей 5 лет и младше***

- Недостаточно доказанные эффекты действия имеют антилейкотриеновые препараты.
- Результаты интермиттирующей терапии иГКС у детей младше 5 лет, остаются противоречивыми. Сообщается о развитии клинических эффектов при применении иГКС в суточной дозе, эквивалентной  $\leq 400$  мкг будесонида (при использовании спейсера). В других исследованиях показано, что низкие дозы иГКС не оказывали влияния на преходящие хрипы при БА.

- Эффективность и безопасность агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия, кромонов в этой возрастной группе изучена недостаточно.
- Теофиллин у детей 5 лет и младше эффективен, но могут проявляться существенные побочные эффекты препарата.
- У всех детей, а в особенности у детей 5 лет и младше, также недостаточно изучена комбинированная поддерживающая терапия.

#### ***Применение антител к IgE***

*Омализумаб* – человеческие моноклональные антитела против IgE. Уменьшают циркуляцию IgE-антител в сыворотке, снижает экспрессию рецептора (FcεR1) для IgE на поверхности тучных клеток, базофилов, моноцитов и дендритных клеток. Применяют при среднетяжелой или тяжелой аллергической БА, в случае незначительной эффективности комбинации высоких доз иГКС или системных ГКС с другими препаратами поддерживающей терапии.

#### ***Продолжительность и коррекция поддерживающей фармакотерапии***

- После достижения ремиссии БА необходимо проведение аллергологического обследования для решения вопроса о проведении специфической аллерговакцинации.
- Препараты для поддерживающей терапии обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный эффект можно увидеть только спустя 3-4 месяца. При тяжелом течении БА и длительной неадекватной предшествующей терапии этот период может быть более длительным - до 6-12 мес.
- Впоследствии интенсивность терапии меняют в зависимости от изменения тяжести состояния.
- Выбор и последовательность назначения лекарственных средств поддерживающей терапии могут меняться в зависимости от доступности, приемлемости и предпочтений врача и пациента.
- Всем пациентам следует подбирать минимальные поддерживающие дозы препаратов путем ступенчатого снижения доз и длительного наблюдения.
- Прекращение поддерживающей терапии возможно, если контроль над бронхиальной астмой сохраняется при использовании минимальной дозы поддерживающего препарата и отсутствии рецидивов симптомов в течение одного года.

### ***Лечение отдельных форм БА***

#### **Атопическая БА**

- Элиминационный (гипоаллергенный) режим.
- Специфическая аллерговакцинация.
- Поддерживающая терапия:
  - кромоны;
  - иГКС;
  - $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - комбинированные препараты (иГКС +  $\beta_2$ -агонисты длительного действия - серетид, симбикорт);

- теофиллины длительного действия;
- антимедиаторные препараты (кетотифен, антилейкотриеновые, антигистаминные 2-го и 3-го поколений).
- Лечение сопутствующей аллергии (аллергический ринит, атопический дерматит и др.).
- Препараты неотложной терапии - по требованию.

#### **Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма**

- Специфическая алерговакцинация инфекционными алергенами (грибковыми, бактериальными).
- Патогенетическая терапия инфекций.
- Подавление активности условно-патогенных микроорганизмов.
- Препараты поддерживающей (базисной) терапии:
  - иГКС;
  - $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - комбинированные препараты: иГКС +  $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - теофиллины длительного действия;
  - антилейкотриеновые препараты.
- Препараты неотложной терапии - по требованию.

#### **Иммунодефицитная (инфекционно-опосредованная) бронхиальная астма**

- Антибактериальные, противовирусные, антимикотические, противопаразитарные препараты.
- Иммуномодуляторы (иммуностимуляторы Т-, В-клеточного звена системы иммунитета, фагоцитоза).
- Препараты поддерживающей (базисной) терапии.
- Препараты неотложной терапии - по требованию.

#### **Бронхиальная астма физического усилия**

- Обязательные регулярные дозированные физические нагрузки.
- Профилактика эпизодов обструкции (за 5-10 минут до физической нагрузки):
  - $\beta_2$ -агонисты короткого действия;
  - кромогликат или недокромил натрия.
- Базисная терапия:
  - $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - иГКС;
  - комбинированные препараты: иГКС+ $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
- Препараты неотложной терапии - по требованию.

#### **Холинергическая БА**

- Эффективны холинолитики:
  - короткого действия (окситропиума бромид, ипратропиума бромид);
  - длительного действия (тисттропиума бромид более селективен в отношении  $M_1$  и  $M_3$  рецепторов);



- комбинированные препараты (холинолитики +  $\beta_2$ -агонисты короткого действия).
- Поддерживающая терапия:
  - показаны длительного действия агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов;
  - наилучшее время приема суточной дозы ИГКС или пероральных ГКС - 15 ч;
  - комбинированные препараты: ИГКС+ $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - пролонгированные теофиллины с длительностью действия 24 часа, прием вечером около 18-19 ч;
  - антилейкотриеновые препараты.
- Препараты неотложной терапии - по требованию.

### **Аспириновая астма**

- Исключение НПВС.
- Соблюдение диеты, исключающей продукты с высоким содержанием натуральных салицилатов и красителя тартразина.
- Ингаляционные ГКС.
- Пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты.
- Комбинированные препараты: ИГКС+ $\beta_2$ -агонисты длительного действия.
- Антилейкотриеновые препараты, ингибиторы синтеза лейкотриенов.
- Десенситизация аспирином (показана при сопутствующих ревматологических заболеваниях, необходимости угнетения агрегации тромбоцитов для профилактики ишемической болезни сердца).
- Лечение сопутствующего ринита, крапивницы, ангионевротического отека и др. анафилактических реакций.
- Препараты неотложной терапии - по требованию.
- Обучение пациента.

### **Стероидозависимая и стероидорезистентная БА**

- Тактика ведения больных
  - тщательный дифференциально-диагностический процесс с целью верификации астмы;
  - правильная оценка формы и степени тяжести астмы.
- Адекватная терапия:
  - элиминация аллергенов и триггеров;
  - комбинированные препараты - ИГКС+ $\beta_2$ -агонисты длительного действия;
  - при недостаточной эффективности этих лекарственных средств, а также у больных с очень тяжелым течением бронхиальной астмы, необходимо комбинированное назначение глюкокортикоидов ингаляционно и внутрь;
  - цитостатики (циклоsporин, метотрексат);
  - психосоциальная поддержка.
- Препараты неотложной терапии - по требованию.

- Обучение пациента.

### **Профессиональная БА**

- Обязательное прекращение контакта с профессиональными этиологическими агентами (приводит к ремиссии у 30-40%.)
- Профессиональный отбор при поступлении на работу.
- Лекарственная терапия не имеет различий с терапией непрофессиональной БА.

## Глава 7. Анафилактический шок

*Анафилактический шок (АШ)* - острая генерализованная немедленная аллергическая реакция, возникающая на повторное введение в организм аллергена, в результате которой выделяются медиаторы, вызывающие угрожаемые для жизни нарушения деятельности жизненно важных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной системы и др.).

*Анафилактоидный шок (АТШ)* - острая генерализованная *неспецифическая* реакция на различные химические, биологические вещества и физические факторы, индуцирующие образование и выделение медиаторов немедленной гиперчувствительности, вызывающих клиническую симптоматику, сходную с таковой при АШ.

МКБ-10 подразделяет АШ на: **T78.2** Анафилактический шок неуточненный; **T78.0** Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу; **T80.5** Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки; **T88.6** Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией неадекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

**Распространенность** анафилаксии в популяции составляет от 1,21 до 15,04%, заболеваемость - 10-20 на 100000 жителей в год.

### 7.1. Этиология и патогенез

АШ развивается в результате контакта высокосенсибилизированного организма с различными аллергенами. Самые частые причины АШ – лекарственные средства и яды насекомых.

*Высокоаллергенными* являются *ЛС*, представляющие собой полные белковые антигены. К их числу относятся: *биологические экстракты* (инсулин, гормоны гипофиза и паразитовидных желез животного происхождения, кортикостероиды, вазопрессин, эстрадиол); *ферменты* (трипсин, химотрипсин, химопапаин, пенициллиназа, стрептокиназа, аспарагиназа); *препараты, приготовленные из лошадиной сыворотки* (противостолбнячная сыворотка, противодифтерийная сыворотка, антирабическая сыворотка, противоядные сыворотки, антилимфоцитарный иммуноглобулин); *вакцины* (коровая, гриппозная, столбнячная); *препараты крови* (моноклональные антитела, интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , молаграмолим, интерлейкин-2).

Большинство ЛС являются неполными антигенами - *гаптенами*. Частой причиной анафилактических и анафилактоидных реакций являются *антибиотики* (пенициллин, стрептомицин, мономицин, тетрациклин, рифампицин), *сульфаниламиды* и *другие антимикробные средства, дезинфицирующие вещества, мышечные релаксанты, местные анестетики, витамины, цитостатики, опиаты, гепарин, аспирин* и *другие НПВС, полисахариды* (декстран, полигемин, железосодержащий декстран, гуммиарабик), *рентгеноконтрастные средства*.

Анафилаксия развивается *на укусы перепончатокрылых* (пчел, ос, шмелей, шершней.), к ядам которых имеется высокая сенсибилизация.

*Анафилаксия, вызванная латексом*, чаще наблюдается у пациентов с атопией, пациентов с множественными оперативными вмешательствами в анамнезе, рабочих, занятых в производстве резины и медицинских работников.

АШ могут вызывать *пищевые аллергены* яиц, рыбы, моллюсков, орехов, бобовых. Причиной АШ и АТШ могут быть пищевые добавки, тартразин, соли бензойной кислоты, а также примеси, попадающие в пищу.

У некоторых больных АШ развивается в том случае, если не позднее чем через 3-6 часов после употребления в пищу аллергенных продуктов происходит интенсивная физическая нагрузка. Этот синдром получил название *анафилаксия, вызванная физической нагрузкой*.

*Химические вещества* могут вызывать у чувствительных больных АШ. Возможны случаи анафилаксии при использовании в косметике красителя волос и других средств.

*Специфическая алерговакцинация* может осложняться АШ, если грубо нарушаются правила ее проведения, вводятся высокие дозы аллергенов.

Известны случаи АШ, вызванного разрывом эхинококковых кист и массивным поступлением *паразитарных аллергенов*, а также как реакции на *сперму*.

В случае, когда причину анафилаксии установить невозможно, диагностируется *идиопатическая анафилаксия*.

*Индукторами анафилактоидного шока* являются многие диагностические и лекарственные препараты (рентгеноконтрастные средства, декстраны, антибиотики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.), а также внутривенно вводимые растворы натрия хлорида, натрия бикарбоната, глюкозы и др., если они содержат агрегаты и микрокристаллы молекул, способные активировать комплемент. АТШ запускают некоторые *биологические агенты* (бактерии и продукты их деградации, сыворотки, препараты иммуноглобулинов, содержащие агрегаты молекул, яды).

Воздействие *физическими факторами* (холод, ультрафиолетовое облучение и др.), вызывая либерацию медиаторов из тучных клеток, способствует развитию АТШ. Чаще АТШ встречается в случае холодовой генерализованной крапивницы, возникающей при купании.

АТШ может индуцироваться *физической нагрузкой*.

В типичных случаях АШ протекает как *немедленная реакция I типа* (гл. 1) с участием антител класса IgE. В патогенезе АШ могут участвовать и антитела класса IgG, которые образуют иммунные комплексы, активирующие комплемент, т.е. запускающие *немедленную реакцию III типа*. Наряду с медиаторами, появляющимися при дегрануляции тучных клеток (гистамин, лейкотриены, триптаза, гепарин, хемокины, цитокины и др.), факторы активации комплемента и кинины оказывают мощное комплексное воздействие на органы и ткани: усиливают сосудистую проницаемость, вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, интенсивную секрецию слизи, вовлекают другие клетки (эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты) в реакцию. Это приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, падению артериального давления, параличу сосудодвигательного центра, гемоконцентрации. Происходят уменьшение ударного объема сердца, снижение его сократительной способности, и, как следствие, развивается сердечно-сосудистая недостаточность.

Вследствие нарушения микроциркуляции развивается метаболический ацидоз, который ведет к нарушению равновесия сосудистого тонуса артериол и вен, гиперкоагуляции. Результатом этих процессов может быть спонтанное свертывание крови в капиллярах и образование микротромбов, в крайнем варианте ведущее к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Расстройство микроциркуляции вызывает нарушения функции различных органов и систем: легких, сердца, почек, надпочечников, нервной системы, что может быть причиной смерти.

При АШ отмечаются спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки, мочевого пузыря, гиперсекреция слизи, отек подслизистой оболочки. Такие изменения могут быть причиной дыхательной недостаточности, непроизвольных актов дефекации и мочеиспускания, кровянистых выделений из матки. Повышение сосудистой проницаемости приводит к возникновению кожных проявлений анафилаксии: кожного зуда, крапивницы и отека Квинке.

Вследствие гипоксии и прямого действия медиаторов развивается неврологическая симптоматика (беспокойство, потеря сознания, судороги и др.)

Примерно у 23% взрослых и у 11% детей развиваются двухфазные анафилактические реакции – в этом случае симптомы анафилаксии повторяются через 3-4 часа, иногда 8 часов без нового воздействия аллергена.

*Анафилктоидные реакции*, могут развиваться с участием следующих механизмов: прямое выделение медиаторов из тучных клеток, активация комплемента по альтернативному пути, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, активация кининовой системы.

*Идиопатическая анафилаксия* обусловлена синдромом активации тучных клеток, возникающим при высвобождении гистаминовых релизинг-факторов из Т-лимфоцитов.

## 7.2. Клиника и диагностика

Выделяют 5 форм АШ, различающихся по выраженности симптомов:

- гемодинамическая,
- асфиктическая,
- абдоминальная,
- церебральная,
- анафилактический шок с сопутствующим поражением кожи и слизистых оболочек.

*Гемодинамическая форма* (частота встречаемости 100%) характеризуется преобладанием симптомов нарушения сердечно-сосудистой деятельности.

При *асфиктической форме АШ* помимо нарушений гемодинамики ведущим симптомом является острая дыхательная недостаточность и нарушение газообмена. Тяжесть состояния обусловлена отеком слизистой гортани и частичной или полной obturацией ее просвета, резким бронхоспазмом и гиперсекрецией слизи, вплоть до полной непроходимости бронхов.

При *абдоминальной форме* развивается картина «острого живота» с болями в эпигастральной области и симптомами раздражения брюшины, нередко наблюдаются вздутие живота, рвота, непроизвольные дефекация и мочеиспускание.

ние, кишечные кровотечения, резкие боли в области придатков матки и кровавистые выделения из половых путей.

*Церебральной форме* свойственны преимущественные изменения со стороны ЦНС. Отмечаются головная боль, тошнота, гиперестезии, психомоторное возбуждение, потеря сознания, судороги.

В клинической картине *АШ с сопутствующим поражением кожи и слизистых оболочек* наблюдаются выраженные симптомы крапивницы и ангионевротического отека (в области гортани, губ, век, рук, ног, гениталий), реже - гиперемия кожи, зуд без высыпаний.

*Кардиогенный вариант* напоминает острый инфаркт миокарда с симптомами внезапной, резкой боли за грудиной и признаками острой коронарной недостаточности.

Тяжесть течения АШ определяется степенью выраженности гемодинамических нарушений, нарушением сознания, наличием предвестников шока.

*I степень тяжести АШ* сопровождается незначительными нарушениями гемодинамики, АД ниже нормы на 30–40 мм рт.ст. предвестниками развития шока могут зуд кожи, высыпания, першение в горле, кашель и др. Больной пребывает в сознании, при этом отмечают заторможенность, беспокойство, страх смерти. Жалобы на ощущение жара, головную боль, шум в ушах, сжимающую боль за грудиной. Кожные покровы гиперемированы, возможны крапивница, отёк Квинке, симптомы риноконъюнктивита, першение в горле, кашель.

*II степени тяжести АШ* нарушения гемодинамики более выражены, АД 90–60/40 мм рт.ст. Начальную фазу также может характеризовать наличие продромального периода. Симптомы анафилаксии хорошо выражены. Потеря сознания развивается не сразу или её не происходит совсем. Ответ на терапию хороший.

*При III степени тяжести АШ* развивается тяжёлая симптоматика. Артериальное давление 60–40/0 мм рт.ст. Потеря сознания происходит быстро.

Прессорная терапия малоэффективна.

*IV степени тяжести АШ* развивается стремительно, больной теряет сознание, АД не определяется, тоны сердца и дыхание не выслушиваются. Ответ на терапию слабый.

*Затяжное течение* характеризуется длительным восстановлением сосудистого тонуса, что требует введения адреномиметиков в течение нескольких суток с постепенной отменой.

*Рецидивирующее течение АШ* характеризуется повторными отсроченными (через 6-8 ч) эпизодами нарушений гемодинамики, более резистентными к терапии в сравнении с начальными проявлениями.

В *послешоковом периоде* у 2-5% больных возможны следующие аллергические осложнения: миокардит, гепатит, гломерулонефрит, невриты, полирадикулоневрит, энцефалит, диффузное поражение нервной системы.

*Летальный АШ* встречается у 3-4,3% больных. Основные причины летального исхода — острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, тромбозы.

В типичных случаях диагноз шока очевиден на основании анамнеза и характерной клинической картины.

АШ необходимо дифференцировать с:

- инфарктом миокарда
- кишечной непроходимостью
- перфоративной язвой желудка или 12-перстной кишки или другой причиной «острого живота»
- тромбозом легочной артерии
- кровоизлиянием в мозг
- гипогликемией при передозировке инсулина
- другими видами шока (кардиогенный, септический, геморрагический)
- вазовагальными реакциями (обмороками)
- заболеваниями и синдромами, сопровождающиеся преходящими приливами (карциноидный синдром, постменопаузальный синдром, алкогольный синдром, гастроинтестинальные опухоли)
- функциональными заболеваниями (истерия, паническое состояние)
- системным мастоцитозом
- синдромом «красного человека», развивающемся при введении ванкомицина
- реакциями, вызванными употреблением рыбы, загрязненной бактериями, под действием которых из гистидина образуется гистамин; токсинами (сакситоксин) некоторых двусторчатых моллюсков, крабов и рыб.

*Лабораторные показатели, используемые для диагностики:*

- *Общий анализ крови.* Иногда отмечается повышение гематокрита, СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилия, редко анемия, тромбоцитопения.
- *Общий анализ мочи.* В случае поражения почек отмечается протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. Уменьшается клубочковая фильтрация, снижаются клиренс эндогенного креатинина и канальцевая концентрационная способность, в крови может повышаться уровень мочевых шлаков.
- *Биохимический анализ крови.* Отмечается повышение активности трансаминаз, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, гипогликемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипокорректимия.
- *Определение специфических IgE- IgG-антител* в сыворотке крови к подозреваемому аллергену в острый период не проводят, тест выполняют через 3-4 недели после шока.
- *Иммунный статус.* Определяется дисиммуноглобулинемия (снижение уровня IgG, увеличение уровней IgM, IgA), снижение Т-лимфоцитов, тенденция к увеличению В-лимфоцитов, увеличение количества иммунных комплексов.
- *Исследование кислотно-щелочного равновесия: pH, лактат, гидрокарбонат; PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>* (парциальное напряжение углекислого газа и кислорода в артериальной крови). Развивается ацидоз с гиперлактатемией, обусловленной гипоксией, в артериальной крови снижается содержание гидрокарбонатов (норма 22-25 ммоль/л) и увеличивается (более 5 ммоль/л) дефицит основа-

ний. Уровень лактата превышает 1,6-2,7 ммоль/л. Общее поглощение кислорода уменьшается, тогда как по артериовенозной разнице оно возрастает. Насыщение кислородом артериальной крови становится ниже - 80-90 %.

- *Определение триптазы* (нейтральной протеазы, содержащейся только в тучных клетках) в сыворотке крови. Уровень триптазы в сыворотке крови у больных с анафилаксией повышен. Пик концентрации наблюдается через 60-90 минут после начала шока и сохраняется в течение 6 часов.
- *Уровень гистамина в плазме крови*. Концентрация его начинает повышаться через 5-10 минут, период полужизни в пределах 2 минут, что ограничивает возможность использования этого показателя. *Уровень метилгистамина* (метаболит гистамина) в суточной моче. Сохраняется в моче в течение 24 часов.
- *Серотонин сыворотки крови, 5-гидроксииндолуксусная кислота в моче* (для дифференциального диагноза при карциноидном синдроме).
- *Вазоинтестинальные полипептиды сыворотки* (гормоны поджелудочной железы, вазоинтестинальный полипептид), *субстанция P* (для исключения гастроинтестинальных опухолей или медуллярной карциномы щитовидной железы).

*Инструментальные методы* обследования при АШ включают *рентгенографию грудной клетки, ЭКГ мониторинг показателей гемодинамики* (АД, объем циркулирующей крови, центральное венозное давление или давление заклинивания в легочной артерии, гематокрита)

### 7.3. Лечение

Неотложную терапию АШ следует начинать немедленно на месте возникновения шока и продолжать в отделении интенсивной терапии.

#### *Немедикаментозные мероприятия первой помощи при АШ:*

- Прекратить введение вещества-аллергена, если больной начал отмечать изменения в общем самочувствии
- Оценить уровень сознания, определить артериальное давление, частоту пульса и дыхания, проходимость дыхательных путей
- Уложить больного на твердую поверхность на спину, приподнять ноги, запрокинуть и повернуть в сторону голову, вывести вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткрыть рот, зафиксировать язык, удалить имеющиеся зубные протезы, удалить слизь из верхних дыхательных путей, если есть необходимость
- При стридорозном дыхании, угрозе асфиксии произвести интубацию трахеи (если это невозможно - коникотомию)
- При остановке дыхания и кровообращения - искусственное дыхание и непрямой массаж сердца
- Удалить жало при укусе перепончатокрылых
- Если антиген материал был введен в конечность, наложить жгут выше места введения (укуса) с целью уменьшения его поступления в кровоток. Ослаблять жгут через каждые 5 минут (максимальная экспозиция жгута - 30 минут)



- Поместить холод на место поступления (введения) аллергена
- Поместить грелки (50-60 °С) на область нижних конечностей и под поясницу

- Госпитализировать пациента в реанимационное отделение

#### **Медикаментозные мероприятия при АШ:**

##### **Адреналин (эпинефрин, эпипен)**

- Вводить адреналин внутримышечно в бедро или плечо в дозе 0,01 мг/кг 1:1000 (1 мг/мл) раствора, максимум 0,5 мг у взрослых и 0,3 мг у детей. Это достигается путем введения 0,1% раствора адреналина взрослым в дозе 0,3-0,5 мл (0,3-0,5 мг), детям – минимум 0,1 мл (0,1 мг), максимум 0,3 мл (0,3 мг), сублингвально.
- Повторно ввести (по 0,1-0,3 мл) при необходимости с интервалом 10-15 минут до тех пор, пока не наступит терапевтический эффект, или же не возникнут побочные явления. Подкожное введение адреналина при АШ малоэффективно из-за нарушения микроциркуляции.
- При отсутствии сознания: 1 мл 0,1% раствор адреналина, разведенный в 10,0 мл физиологического раствора (0,1 мг/мл), вводят внутривенно струйно со скоростью – 0,1-1 мг/кг/мин (в течение 5-20 минут).
- При недостаточном эффекте раствор адреналина вводят внутривенно капельно: 1,0 мл 0,1% раствора адреналина разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы, физиологического раствора или декстрана (концентрация раствора адреналина 4 мг/мл). Начальная скорость введения - 1 мг/мин, при неэффективности и отсутствии побочных эффектов дозу можно увеличить до 4-10 мг/мин. У детей начальная скорость введения – 0,1 мг/кг/мин, максимальная - 1,5-2 мг/кг/мин.
- При необходимости возможно введение препарата в центральные вены, в трахею через интубационную трубку, путем чрезкожной пункции трахеи. При отеке гортани проводят ингаляции адреналина с помощью небулайзера.
- Место поступления аллергена обкалывают разведенным раствором адреналина (0,3-0,5 мл раствора 0,1 % адреналина разводят в 4-5 мл 0,9% раствора натрия хлорида).
- Если больной принимает  $\beta$ -адреноблокаторы, вводят *глюкагон*, 5-15 мг/мин внутривенно.
- *Побочные эффекты адреналина*: беспокойство, головная боль, тремор, гипертензия, тахикардия, нарушение ритма, ишемические проявления, субарахноидальные кровоизлияния, что чаще выражено у пожилых людей, страдающих ИБС, которым необходим контроль ЭКГ.
- Абсолютных противопоказаний для введения адреналина нет.

##### **Глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон)**

- Назначают одновременно с адреналином. Внутривенно струйно, затем капельно (20-30 кап/мин) вводят преднизолон из расчета 1-5 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести АШ (чаще всего 60-90 мг преднизолона

или эквивалентные дозы других ГКС). При необходимости разовую дозу преднизолона увеличивают до 300 мг.

- Детям: преднизолон 2-5 мг/кг, метилпреднизолон – 1-2 мг/кг через 6-12 или 24 часа.
- В течение 1-2 дней преднизолон назначают внутривенно в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 часов, суточная доза может достигать 2100 мг (из расчета 30 мг/кг массы тела).
- На протяжении последующих 2-5 суток назначают поддерживающую терапию (преднизолон перорально 10-15 мг/сут или эквивалентные дозы других ГКС), затем их дозу постепенно снижают.
- Абсолютных противопоказаний для использования ГКС при анафилаксии нет.

#### *Вазопрессорные амины (допамин, норадреналин, мезатон)*

- При неэффективности адреналина подбор препаратов и скорость их введения осуществляют с учетом АД, частоты сердечных сокращений, центрального венозного давления, давления заклинивания в легочной артерии.
- Вводят внутривенно капельно 0,2 % норадреналин 0,2—1 мл, растворив препарат в 400 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 4-8 мкг/мин. Допамин 2-5 или 4-10 мкг/кг/мин внутривенно капельно, можно увеличивать дозу на 1-4 мкг/кг/мин в течение 10-30 минут до оптимального ответа, но не превышать 50 мкг/кг/мин.
- Детям назначают дозы, как у взрослых.
- *Побочные эффекты:* Во время введения контролировать диурез, сердечный выброс, артериальное давление, центральное венозное давление и/или давление заклинивания в легочной артерии.

#### *Инфузионная терапия (5% раствор глюкозы, физиологический раствор, низкомолекулярные декстраны)*

- Внутривенная инфузия жидкости должна проводиться немедленно с достаточной скоростью - 5-10 мл/кг массы тела в течение 5 минут, позволяющей достичь уровня систолического давления не ниже 90 мм.рт.ст.
- В течение 1-го часа инфузии взрослым вводят 500-2000 мл жидкости, детям – до 30 мл/кг. Объем инфузионной терапии индивидуален (от 300 до 6000 мл/сут), проводится под контролем центрального венозного давления и давления заклинивания в легочной артерии.
- На каждый литр жидкости вводят 20 мг фуросемида. Мочегонные применяют и при отеке мозга или легких.
- Чем меньше молекулярная масса вводимого раствора, тем быстрее он выводится почками. Декстраны положительно влияют на микроциркуляцию, но иногда вызывают псевдоаллергические реакции. Желатиноль и другие производные, обладая средней молекулярной массой (около 30 000), кратковременно находятся в сосудистом русле и довольно быстро выводятся почками, усиливая диурез.

- Для восполнения энергетических затрат необходимо введение 5 % раствора глюкозы, растворов аминокислот.  
*Антагонисты H<sub>1</sub> - рецепторов гистамина (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин)*
- Облегчают зуд, покраснение кожи, крапивницу, отек Квинке, симптомы анафилаксии со стороны носа и глаз. Парентеральные формы антагонистов H<sub>1</sub> - рецепторов гистамина 1-го поколения вызывают снижение артериального давления, поэтому их применяют на фоне стабилизации показателей гемодинамики (АД не ниже 90/60 мм.рт.ст).
- Не рекомендуется использовать дипразин (пипольфен), поскольку препарат обладает выраженным  $\alpha$ -блокирующим действием – оказывает гипотензивный эффект.
- Вводят каждые 4-6 часов внутримышечно дифенгидрамин 10-50 мг или перорально -25-50 мг, в тяжелых случаях внутривенно - не более 25мг/мин. Суточная доза не должна превышать 400 мг. Детям: 1-2 мг/кг внутримышечно или внутривенно (не более 25мг/мин) каждые 4-6 часов, перорально 2 мг/кг каждые 4-6 часов, суточная доза 300 мг.
- Через 1-2 суток назначают антагонисты H<sub>1</sub> - рецепторов гистамина 2-го поколения (таблетированные формы) и продолжают в течение 5-7 дней.  
*Антагонисты H<sub>2</sub> - рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин, циметидин)*
- Не являются препаратами первой линии, усиливают антигистаминный эффект. Циметидин (тагамет) 300 мг перорально, внутривенно или внутримышечно каждые 6 часов. Детям: 5-10 мг/кг перорально, внутривенно или внутримышечно каждые 6 часов.  
*Бронходилататоры (ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, препараты теофиллина)*
- Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (*альбутерол, вентолин, сальбутамол*) показаны при бронхоспазме, рефрактерном к адреналину. Дозы  $\beta_2$ -агонистов короткого действия идентичны используемым дозам при бронхиальной астме.
- Сальбутамол 2,5-5 мг через небулайзер (растворив в 2-5 мл физиологического раствора или воды для инъекций) или 2 ингаляции с помощью дозированного ингалятора каждые 15 минут в течение 1-го часа, затем каждые 4-6 часов. Детям младше 5 лет: 1,25-2,5 мг растворить в 1-2,5 мл, ингалировать через небулайзер каждые 15 минут в течение 1-го часа, затем каждые 4-6 часов, старше 5 лет - дозы соответствуют таковым у взрослых.
- При отсутствии эффекта назначают *препараты теофиллина* –2,4% раствор *аминофиллина* в дозе 4-6 мг/кг внутривенно в течение 15-20 минут (2,4% раствор аминофиллина предварительно разводят в 2 раза физиологическим раствором). В последующем, аминофиллин вводят со скоростью 0,2-1,2 мг/кг/час или 4-5 мг/кг (в зависимости от тяжести бронхоспазма) внутривенно в течение 30 минут каждые 6 часов.

- *Побочные эффекты:*  $\beta_2$ -агонисты короткого действия вызывают тремор, тахикардию, наиболее выраженные у пациентов с ИБС, аритмией, артериальной гипертензией, тиреотоксикозом, сахарным диабетом.

#### *Искусственная вентиляция легких*

- *Показания:* отек гортани и трахеи, стойкий бронхоспазм, отек легких, некупируемая гипотония, нарушение сознания, развитие коагулопатического кровотечения.

#### *Трахеостомия (коникотомия)*

- *Показания:* резко выраженный отек верхних дыхательных путей и невозможность интубации трахеи.

#### *Дополнительная симптоматическая терапия*

- *Ингаляции увлажненного кислорода* осуществляют всем пациентам со скоростью 6-8 л/мин с помощью носового катетера или маски.
- *Судорожный синдром:* седуксен 0,5 % раствор 2—4 мл внутримышечно или 2—4 мл реланиума, при их неэффективности — тиопентал натрия, гексенал или оксибутират натрия; миорелаксанты и ИВЛ (в условиях реанимационного отделения).
- *Острая левожелудочковая недостаточность:* строфантин 0,05 % раствор 0,3—0,5 мл на физиологическом растворе внутривенно медленно.
- *Фуросемид* 20—40 мг в зависимости от АД и других клинических проявлений (или 20% раствор маннитола 1-1,5г/кг, не более 180 г/сутки).
- *АШ на введение пенициллина:* внутримышечно вводят 1 млн ЕД пенициллиназы в 2 мл физиологического раствора.

При АШ больного госпитализируют на срок не менее 10 дней. Для своевременной диагностики послешоковых осложнений АШ проводят мониторинг лабораторных и функциональных показателей. При развитии осложнений назначают дополнительную терапию, консультации специалистов.

После выписки из стационара больные, перенесшие АШ, нуждаются в диспансерном наблюдении и обследовании у аллерголога-иммунолога.

Наиболее частыми *причинами смерти* больных от АШ, связанными с лечением, являются: отсутствие или запоздалое введение адреналина, кортикостероидов, недостаточная инфузионная терапия, позднее проведение интубации трахеи или трахеостомии при отеке гортани, несвоевременный перевод пациента на ИВЛ.

### **Профилактика АШ**

Основой профилактики АШ, возникающего у больного на лекарства и медикаменты, является тщательный сбор аллергоанамнеза.

При выявлении лекарственной непереносимости нельзя вводить больному препараты, которые ранее вызывали аллергическую реакцию, а также ЛС, имеющие общие антигенные детерминанты с виновным препаратом.

Указание на непереносимость лекарств обязательно должно присутствовать на титульном листе истории болезни, амбулаторной карте.

Профилактика анафилаксии на ЛС включает запрет отпуска антибиотиков и других высокоаллергенных средств из аптек без рецепта врача, назначение

лекарств только по показаниям, по возможности использование препаратов для приема внутрь, борьбу с полипрагмазией, обеспечение каждого процедурного кабинета противошоковым набором.

Необходимо улучшение технологии изготовления ЛС для иммунизации (вакцин, сывороток,  $\gamma$ -глобулинов и др.) и ограничение использования лекарственных препаратов в качестве консервантов в вакцины, препаратах крови, пищевых продуктах.

Для предотвращения псевдоаллергических реакций на внутривенное введение рентгенконтрастных средств разработана *схема премедикации*, использующаяся в настоящее время и перед оперативными вмешательствами с использованием местных анестетиков, анальгетиков, препаратов для наркоза у больных псевдоаллергическими реакциями в анамнезе. Назначают системные ГКС, антигистаминные средства (антагонисты  $H_1$  и  $H_2$  рецепторов), одновременно можно использовать симпатомиметики ( $\beta_2$ -агонисты):

1. Преднизолон 50 мг перорально за 13, 7 и 1 час до введения РКС или внутривенно по 60 мг за 13, 7 и 1 час (или гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон в эквивалентных дозах).
2. Дифенгидрамин 50 мг перорально или внутривенно за 1 час до введения РКС (возможно дополнительное введение ранитидина 150 мг перорально или 50 мг внутривенно).
3. Эфедрин 25 мг перорально за 1 час до введения РКС (альбутерол 4 мг или ингаляции бета<sub>2</sub>-агонистов короткого действия).
4. Предпочтительно использовать низкоосмолярные РКС.

Всем пациентам с отягощенным аллергоанамнезом показано *специфическое обследование* (провокационные и лабораторные тесты), проводимое по строгим показаниям аллергологом-иммунологом после окончания рефрактерного периода (через 6-12 месяцев).

При инсектной аллергии необходимо проведение специфической аллерговакцинации ядами перепончатокрылых - положительные результаты достигаются у 95% пациентов.

При сенсibilизации к профессиональным аллергенам, сопровождающейся анафилаксией, требуется исключение контакта больных с веществами-аллергенами и рациональное трудоустройство.

В случае АТШ, вызванного холодом, рекомендуется исключение охлаждения большой поверхности тела (купание в холодной воде, в открытых водоемах).

Показано ношение с собой документа - «*Паспорт больного аллергическим заболеванием*», который выдает больному аллерголог-иммунолог.

Для оказания самопомощи у больного должна быть *аптечка с противошоковым набором*: резиновый жгут, стерильные шприцы, по 2-3 ампулы следующих препаратов: 0,1 % раствор адреналина (или специальные шприцы-ручки с эпинефрином), раствор преднизолона (или дексаметазона, метилпреднизолона), раствор дифенгидрамина (клемастина), 2,4% раствор аминофиллина, спирт, вата.

## Глава 8. Атопический дерматит

Атопический дерматит (АД) - хроническое рецидивирующее заболевание кожи аллергического генеза, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям.

Синонимы: распространенный, диффузный или диссеминированный нейродермит, конституциональная экзема, пруриго Бенье и конституциональный нейродермит.

МКБ-10: L20 - атопический дерматит, L20.8 - другие атопические дерматиты, L20.9- атопический дерматит неуточненный.

### 8.1. Этиология и патогенез

*Распространённость* АД составляет среди детей - 12-37%, среди взрослого населения - 0,2-2%%.

АД – гетерогенное заболевание. Этиологическими факторами могут служить различные аллергены и неспецифические агенты.

*К факторам риска развития АД у детей* относят атопию у родителей, нарушение диеты, курение, вирусные и бактериальные инфекции во время беременности и лактации, токсикоз, а также раннее искусственное вскармливание. У детей с АД в раннем возрасте часто имеется *сенсibilизация к пищевым аллергенам*: яйцу, молоку, арахису, пшенице.

*У взрослых часто выявляется сенсibilизация к ингаляционным аллергенам* - домашней пыли, клещам домашней пыли, нередко к *плесневым грибам* (*Penicillium, Aspergillum, Cladosporium, Alternaria, Mucor* и др.), *эпидермальным аллергенам, пыльце растений*. Однако, несмотря на наличие сенсibilизации, четкая корреляция между контактом с аллергеном и обострением заболевания иногда отсутствует.

Доказана роль инфекции в развитии обострения АД. Повышена чувствительность к *вирусным* (простой герпес, вирус бородавки, контагиозный моллюск) и *грибковым инфекциям* (*Trichophyton rubrum, Malassezia spp.*). У 80-95% больных АД доминирующим микроорганизмом, определяемым в пораженных участках кожи, является *Staphylococcus aureus*, который, продуцируя энтеротоксины-суперантигены, поддерживает воспалительный процесс.

Профессиональные вредности, пыль, контакты с тканями, шерстью, дезодорантами, детергентами, жесткой водой и другими раздражающими веществами - *ирритантами* обостряют течение АД.

К обострению АД могут приводить *психоэмоциональные факторы*, наличие *метаболических нарушений, дисфункции центральной и вегетативной нервной системы, органная патология* (очаги хронической инфекции, функциональные нарушения желудочно-кишечного-тракта, энзимопатии, дисбактериоз, гельминтозы). Отмечается *сезонность* заболевания: улучшение летом и обострение зимой.

*Патогенез АД* объясняют сочетанием нарушений иммунологической реактивности, вегетативно-сосудистых и нейроэндокринных нарушений с наследственной

предрасположенностью к заболеванию по аутосомно-доминантному типу. АД относится к атопическим заболеваниям с полигенными формами наследования, в развитии которых могут участвовать около 20 генов. Отягощённую наследственность по атопии выявляют у 60-80% больных АД.

В 30-70 % случаев АД сочетается с аллергическим ринитом или бронхиальной астмой. У 50-75 % больных положительны кожные пробы с реакциями немедленного типа на бытовые, пищевые и прочие аллергены.

Уровень IgE-антител к бытовым, пищевым и многим другим аллергенам повышен. У большинства больных угнетен Т-клеточный иммунитет; снижены кожные реакции повышенной чувствительности замедленного типа на ряд антигенов (туберкулин, *Candida albicans*, стрептокиназа). Угнетен ответ на митогены (фитогемагглютинин, *конконавалин А*). Наблюдаются подавление хемотаксиса и фагоцитоза, накопление тучных клеток и эозинофилов в коже. В случае ремиссии показатели иммунитета улучшаются.

Нарушения со стороны *вегетативной нервной системы* выражаются в повышенной активности  $\alpha$ -адренорецепторов и холинорецепторов на фоне блокады и угнетения  $\beta$ -адренергических рецепторов сосудов кожи. Отражение этого адренергического дисбаланса – белый дермографизм (у 80 % больных): после начальной фазы эритемы возникает быстрое побледнение линии штрихового механического давления на коже вследствие вазоконстрикции. Для АД характерно повышение уровня ацетилхолина в сыворотке крови и коже, уменьшение содержания норадреналина в крови, повышенная потливость.

Гетерогенность нарушений, наблюдаемых при АД, говорит о *неоднородности* его как клинической формы. Возможно развитие как *атопической формы* АД, так и *неатопической псевдоаллергической формы*. Неаллергическая природа АД установлена у 10-20% больных с типичной клинической картиной. При этой форме заболевания у больного отрицательны кожные тесты с аллергенами, отсутствуют аллерген-специфические IgE.

### **Классификация**

АД делят на два типа:

- экзогенный АД – ассоциированный с IgE-зависимыми реакциями на респираторные или пищевые аллергены и респираторной аллергией. Риск развития респираторной аллергии у больных АД составляет 40-60%.

- эндогенный АД - не ассоциирован с респираторной аллергией, отождествляют с традиционным понятием «нейродермит». Для него не характерны IgE-зависимые реакции, а в патогенезе ведущее значение придается клеточным реакциям.

**Рабочая классификация АД** выделяет возрастные периоды, стадии болезни, степени тяжести, распространённость кожного процесса и осложнения.

- **Возрастные периоды болезни:**

- I возрастной период – младенческий (до 2 лет)

- II возрастной период – детский (от 2 до 13 лет)

- III возрастной период – подростковый и взрослый (13 лет и старше).

- **Стадии болезни:**

- стадия обострения (фаза выраженных и фаза умеренных клинических проявлений)
  - стадия ремиссии (неполная и полная ремиссия).
- **Распространённость процесса:**
  - ограниченно-локализованный
  - распространённый
  - диффузный
- **Степень тяжести процесса:**
  - лёгкое течение
  - средней тяжести
  - тяжёлое течение
- Осложнения АД: присоединение вторичной инфекции кожи бактериальной, грибковой или вирусной природы.

## 8.2. Клиника

К наиболее значимым клиническим признакам АД относят:

- Зуд кожи.
- Типичные возрастные изменения характерных поражений кожи.
- Хроническое рецидивирующее течение.
- Наличие атопических заболеваний у пациента и/или его родственников.
- Начало болезни в раннем возрасте.
- Повышение содержания общего IgE и IgE-антител в сыворотке крови.
- Эозинофилия крови.

*Второстепенные клинические признаки АД:*

- Сезонность обострений - ухудшение в холодное время года и улучшение летом
- Обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов
- Сухость кожи
- Белый дермографизм
- Склонность к кожным инфекциям
- Хейлит
- Симптом Денни-Моргана (дополнительная складка нижнего века)
- Гиперпигментация кожи периорбитальной области

АД часто развивается у детей в возрасте до 1 года, реже у подростков и взрослых. Часто к 5 годам дети выздоравливают, но если АД продолжается у детей старшего возраста или развивается у взрослых, процесс становится хроническим рецидивирующим.

Имеются возрастные особенности АД, касающиеся локализации патологического процесса и морфологической характеристики поражений кожи (таблица 9).

Распространённость процесса при АД оценивают по площади поражения кожи в процентах от общей площади кожных покровов:

- *Ограниченно-локализованное поражение:* менее 10% кожного покрова (поражены локтевые и/или подколенные складки, кожи кистей рук или кожу шеи, и/или лица).



- *Распространенный процесс*: 10-50% кожного покрова (частично поражена кожа груди, спины, помимо локтевых и подколенных складок, вовлекаются в процесс другие участки кожи конечностей).
- *Диффузный процесс*: более 50% кожного покрова (кожа всего тела, волосистая часть головы)

Таблица 9. Возрастная характеристика и локализация очагов поражения

Возрастной период	Характерные поражения кожи	Локализация
Первый возрастной период (до 2 лет)	Преобладание экссудативной формы АД, воспаление носит острый или подострый характер, присутствует гиперемия, отечность, мокнутие, корки	Лицо, наружная поверхность голени, сгибательные и разгибательные поверхности конечностей. К концу периода очаги локализуются преимущественно в области локтевых сгибов и подколенных ямок, запястий и шеи
Второй возрастной период (от 2 до 13 лет)	Хроническое воспаление кожи: эритема, папулы, шелушение, утолщение кожи, лихенизация, трещины, множественные экскориации, участки гипопигментации	Локтевые и подколенные складки, задняя поверхность шеи, сгибательные поверхности голеностопных и лучезапястных суставов, заушные области
Третий возрастной период (13 лет и старше)	Явления инфильтрации с лихенизацией, эритема имеет синюшный оттенок. Папулы сливаются в очаги сплошной папулезной инфильтрации	В области верхней половины туловища, лица, шеи, верхних конечностей

*Степени тяжести атопического дерматита:*

*Легкое течение* - ограниченные проявления кожного процесса; редкие обострения (1-2 раза в год), преимущественно в холодное время года продолжительностью до 1 мес; продолжительность ремиссии составляет 10 и более мес; хороший эффект от проводимой терапии.

*Среднетяжелое течение* - распространенный характер поражения; обострения до 3-4 раз в год, увеличивается их длительность; упорное течение со слабым невыраженным эффектом от проводимой терапии.

*Тяжелое течение* - диффузный характер поражения; длительные обострения; редкие и непродолжительные ремиссии; кратковременный и незначительный эффект терапии.

Для оценки степени тяжести АД могут использоваться также полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила шкала SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis – шкала атопического дерматита).

К *атипичным проявлениям АД* относятся экзематозная форма в области крупных кожных складок, на кистях и стопах, уртикарная и диссеминированная лихеноидная формы, гиперкератотические трещины на подошвах, себорейное пруриго с высыпаниями в виде милиарных акне на волосистой части головы, «невидимый» АД, проявляющийся интенсивным зудом и следами расчесов и др.

Наиболее частыми *осложнениями АД* являются *гнойные поражения* кожи в виде фолликулитов, абсцессов, индуцируемых стафилококками. Повышена чувствительность больных к *вирусным инфекциям*, особенно вирусу простого герпеса, когда развивается герпетиформная экзема, иногда тяжелого течения.

Тяжело протекающий АД, осложненный пиодермией и сочетающийся с БА, конъюнктивитом и лекарственной аллергией, обозначают как *атопический синдром*.

### 8.3. Диагностика

Диагностика АД основана на данных анамнеза, алергоанамнеза, физикального, алергологического и лабораторно-инструментального обследований.

При физикальном обследовании учитываются как наиболее значимые клинические проявления АД, так и наличие второстепенных признаков - минимальных кожных поражений.

*Специфическое алергологическое обследование* включает:

- Постановку кожных тестов (prick-тесты или скарификационные, внутрикожные) со стандартным набором алергенов.
- Проведение оральных провокационных тестов с пищевыми алергенами. Особенно важны тесты при подборе индивидуальной элиминационной диеты.
- Определение IgE-антител к неинфекционным алергенам.
- Определение иммунного статуса: степень снижения уровня Т-клеток и их функциональная активность указывают на угнетение иммунного ответа и возможность инфекционных осложнений.

Одна из характерных особенностей АД — наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов, которые выявляют у 80% детей и у 90% взрослых. Чаще обнаруживают патологию *желудочно-кишечного тракта*. Своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии значительно улучшает течение АД. Для этого необходимо клиническое обследование: лабораторные, инструментальные методы исследования, консультации специалистов.

АД дифференцируют со следующими заболеваниями: себорейный дерматит, пелёночный дерматит, алергический контактный дерматит, чесотка, детская чесотка, иктиоз обыкновенный, псориаз, ограниченный нейродермит, кольцевидный окаймлённый лишай Видаля, микробная экзема, розовый лишай, дерматофитии, лимфома кожи, герпетиформный дерматит Дюринга, фенилкетонурия, синдром гипериммуноглобулинемии Е, синдром Вискотга-Олдрича, десквамативная эритродермия Лейнера.

### 8.4. Лечение

Комплекс лечебных мероприятий при АД включает:

- Соблюдение индивидуального элиминационного режима и диеты
- Наружная терапия и уход за кожей
- Системная терапия
- Коррекция иммунологических нарушений
- Лечение сопутствующих заболеваний
- Немедикаментозные и физиотерапевтические методы

- Обучение больных
- Реабилитационные и профилактические мероприятия

*Купирование обострения АД* включает соблюдение элиминационного режима в отношении причинно-значимых аллергенов и неспецифических раздражителей, гипоаллергенной и/или элиминационной диеты.

Фармакотерапия обострений АД включает общее и местное воздействие на наиболее выраженные симптомы болезни.

*Местная терапия при обострении АД. Препараты первой линии при тяжелом течении АД и/или необходимости быстрого купирования воспаления - топические глюкокортикостероиды (тГКС).*

*Предпочтительнее использовать нефторированные тГКС (обладают наименьшими побочными эффектами и могут применяться у детей и у взрослых на область лица, складок, гениталий) умеренной/высокой степени активности. К таким тГКС относятся мометазона фураат, мазипредон, метилпреднизолон ацепонат, алклометазона дипропионат, гидрокортизон 17-бутират.*

Рекомендуются короткие курсы лечения – 3-5 дней с переходом на режим «по потребности». Больной должен быть обучен их применению.

*Правила применения тГКС*

- При улучшении рекомендуется переход с тГКС средней силы на более слабый или менее активный.
- Курс лечения тГКС должен быть минимальным - от 3-5 дней до 1-2 недель, до 4 недель - препаратами с высоким профилем безопасности (метилпреднизолон ацепонат, гидрокортизон 17-бутират, мометазона фураат, алкометазона дипропионат).
- Использовать вначале регулярно, затем «по потребности».
- Наносить только на пораженные участки кожи.
- На область лица, шеи, естественных складок наносить эмульсию или лосьон, предпочтительнее нефторированные стероиды слабой/умеренной степени активности.
- Максимально допустимая площадь нанесения - 20% от поверхности тела. На большие участки кожи рекомендуются сильные тГКС в течение 2-3 дней с быстрым переходом на препараты средней силы.
- В качестве меры нанесения предложена единица FTU (fingertip unit) = кончику пальца взрослого. Рекомендуемая для взрослых доза: 1 FTU - для кисти руки или паха; 2 FTU - для лица или ступни; 3 FTU - для всей руки; 6 FTU - для всей ноги; 14 FTU - для туловища.
- В острой стадии следует применять кремы, аэрозоли или лосьоны, в подострой или хронической, когда преобладают сухость и лихенификация, применяется жирная мазевая основа.
- На волосистую часть головы применяют лосьон, на участки гладкой кожи - крем или липокрем, на очаги сухости, лихенификации — мазь. Эффективно нанесение стероида в виде компресса (под окклюзионную повязку).
- Перед нанесением стероида обязательно предварительное увлажнение кожи лечебно-косметическими средствами.

- Использовать в комбинации с топическими ингибиторами кальциневрина (пимекролимус, такролимус) и смягчающими средствами.
- Отмену ГКС проводить на фоне назначения других средств.
- *Препараты второй линии лечения обострения АД* - местные иммунодепрессанты – ингибиторы кальциневрина (*пимекролимус, такролимус*), которые применяются длительно. Механизм действия препаратов заключается в подавлении цитокинов, являющихся ключевыми в патогенезе АД: IL-2, IL-4, IL-5, а также IFN-гамма.
- *Нестероидные средства* лечебной косметики: топикрем, топик-10, липикар, гидранорм, атодерм, бепантен, нутриложи, скин-кап и др. В их состав входят активные вещества: глицерин, мочевины, бисабол, алантоин, комплекс жирных кислот омега 6, омега 3, витамин Е, оксид цинка, рыбий жир, декспантенол и др.
 

*Правила применения смягчающих и питательных средств:*

  - Применяются длительно, регулярно и в достаточном количестве.
  - Следует наносить на кожу сразу после принятия ванны или душа.
  - Осуществляют выбор формы средства в зависимости от локализации процесса: для увлажнения кожи лица - гидратирующие кремы, на конечности и в область складок – липид-обогащенные мази.
  - При обострении АД использовать эмульсии, кремы, в ремиссии - липид-обогащенные мази; летом - гидратирующие кремы, зимой – липид-обогащенные мази.
  - При недостаточной эффективности монотерапии дерматокосметическими средствами показаны дополнительно топические иммунодепрессанты, ГКС.
- Высокой активностью при АД обладают *лекарственные средства на основе цинка* (цинк пиритионат, деситин-цинковая мазь с добавлением рыбьего жира, цинковая паста, салицилово-цинковая паста).
- В *острой стадии* дерматита, когда имеется мокнутие, используют аппликацию *вяжущих и антисептических средств*, уменьшающих экссудацию, зуд и шелушение. Например, ацетат алюминия в разведении 1:20 или 1:40, растворы 2% борной кислоты или 0,25 % резорцина, 0,1% раствор риванола, 1% раствор танина, раствор фурацилина 1:5000. Полезны местно настои ромашки, чая, коллоидные растворы, приготовленные из любого крахмала, ежедневные ванны из отвара овсянки, пшеничных отрубей, с добавлением крахмала.
- При вторичной инфекции кожи - местно *антибактериальные, противогрибковые, противовирусные* лекарственные средства или *комбинированные, содержащие ГКС и антисептики* (лоринден-С, сибикорт); *ГКС и антибактериальные* (целестодерм с гариацином, гиоксизон), *ГКС + противогрибковые средства* (микозолон, травокорт); *ГКС + противомикробные + противогрибковые средства* (тридерм, пимафукорт).

*Системная терапия в период обострения АД.* Применяется в случае недостаточной эффективности наружной терапии или при присоединении инфекционных осложнений

- *Антигистаминные лекарственные средства:*  $H_1$ -блокаторы 1-го поколения длительностью 10 дней, при необходимости продолжения лечения производят их смену. Средства выбора при легком и среднетяжелом АД -  $H_1$ -блокаторы 2-3-го поколений, принимаются до клинического эффекта.
- *Системные глюкокортикостероиды в сочетании с парентеральными формами  $H_1$ -блокаторов 1-го поколения.* Дексаметазон в/м или в/в 4-8 мг 1 р/сут, 3-7 суток или преднизолон в/м 30-60 мг 1 раз/сут. Максимальная курсовая доза системных ГКС не должна превышать 64 мг в пересчете на дексаметазон. Альтернативная схема: преднизолон перорально по 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут) длительностью 5 дней, затем производят постепенную отмену.
- *Дезинтоксикационная терапия* - солевые растворы, пероральные энтеросорбенты (угольные, энтеродез, полифепан, лигносорб, смекта, микроцел), при тяжелом течении АД - гемосорбция, плазмаферез.
- При осложнении АД пиодермией и неэффективности местной терапии показана *системная антибактериальная терапия* длительностью до 10 дней в комбинации с системными противогрибковыми средствами. Антибиотики пенициллинового ряда не используются.
- При наличии вирусной или грибковой инфекции - *противогрибковые, противовирусные ЛС* системного действия.
- При клинических симптомах сопутствующей АД иммунодефицитной болезни показана *иммунотерапия* (Т-миметики, внутривенные иммуноглобулины, препараты интерферонов, средства с поливалентным действием - ликопид, полиоксидоний и др.).
- При *тяжелом течении АД и неэффективности других видов терапии* - иммунодепрессанты (циклоспорин).
- При психических расстройствах назначают *психотропные средства*.
- Терапия сопутствующих заболеваний.

#### *Противорецидивная местная терапия АД (вне обострения)*

- *Дерматокосметические средства* применяются регулярно и в достаточном количестве.
- *Топические иммунодепрессанты* используются длительно в сочетании с увлажняющими/питательными средствами по уходу за кожей.
- *Топические ГКС* применяются в режиме «по требованию», всегда вместе с топическими иммунодепрессантами и дерматокосметическими средствами.

#### *Противорецидивная системная терапия АД*

- *Специфическая иммунотерапия аллергенами* проводится в период ремиссии при IgE-зависимой форме АД, особенно в сочетании с бронхиальной астмой и/или ринитом.
- *Неспецифическая иммунотерапия* - курсы гистаглобулина, аллерглобулина, аутосеротерапии в период ремиссии.

- *Мембраностабилизаторы* (кетотифен, налкором) рекомендуются длительными курсами – до года.
- Н<sub>1</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов 2-3-го поколений принимаются «по потребности».
- Иммунотерапия, иммунопрофилактика, иммунореабилитация показана при наличии очагов хронической инфекции.
- Проводят лечение сопутствующих заболеваний.
- Немедикаментозные и физиотерапевтические методы (ультрафиолетовое облучение, ультразвук и др.) При тяжёлом АД применяют метод *фотохимиотерапии* (PUVA-терапия) - сочетанное использование длинноволнового ультрафиолетового излучения в диапазоне волн 320—400 нм и фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда.
- *Обучение пациента* основам профилактики и лечения АД.

### ***Профилактика АД***

Профилактические мероприятия для профилактики АД должны начинаться *в антенатальном периоде* развития плода. Рекомендовано рациональное ведение беременности и родов, исключение воздействия профессиональных факторов риска, гипоаллергенная диета.

*Постнатальная профилактика* АД включает ограничение медикаментозной терапии новорожденного и кормящей матери, грудное вскармливание, соблюдение гипоаллергенной диеты матерью, создание гипоаллергенного режима в быту, коррекция сопутствующей патологии.

*Вторичная профилактика* АД направлена на устранение провоцирующих факторов, коррекцию сопутствующей патологии, проведение превентивной фармакотерапии и наружной терапии. Важная роль отводится обучению пациента и членов его семьи, психотерапии, социально-бытовой адаптации, профессиональной ориентации, климатотерапии.

## Глава 9. Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) – заболевание слизистой оболочки носа, развивающееся из-за гиперреактивности ее на причинно-значимые аллергены и неспецифические агенты, клинически проявляющееся *зудом, чиханьем, ринореей и заложенностью носа* (назальной обструкцией), обратимыми спонтанно или под влиянием лечения.

МКБ-10: J.30. Вазомоторный и аллергический ринит. J-30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений. J.30.2. Другой сезонный аллергический ринит. J.30.3. Другие аллергические риниты. J.30.4. Аллергический ринит неуточненный.

Аллергический ринит наблюдается во всем мире более чем у 500 миллионов людей, сезонный АР – от 1 до 40% населения, круглогодичный – от 1 до 18%.

Установлена неблагоприятная тесная *связь АР с бронхиальной астмой*, что предполагает существование единого заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Часто симптомы АР предшествуют астме. Более 80% больных астмой имеют ринит.

### *Этиология и патогенез*

*Сезонный аллергический ринит* вызывает пыльца различных растений и споры простейших грибов. Его симптомы зависят от климато-географических условий и сезонности цветения растений.

*Круглогодичный аллергический ринит* возникает на бытовые аллергены (домашняя пыль, клещи домашней пыли вида *Dermatophagoides pteronissinus* и *Dermatophagoides farinae*, перо подушки, библиотечная пыль, аллергены из тараканов), эпидермальные аллергены домашних животных, споры плесневых грибов, химические вещества и лекарства, пищевые аллергены.

*Профессиональные риниты* развиваются в связи с постоянным контактом с аллергенами на производстве (у пекарей, птицеводов, медицинских работников, работников химической промышленности, парикмахеров и пр.).

*Инфекционно-аллергический ринит* возникает под влиянием бактериальных и грибковых аллергенов.

*Полипозно-аллергический ринит* сочетается с полипами.

*Интермиттирующий* (или эпизодический) АР наблюдается у больного менее 4 дней в неделю или менее 4 недель подряд.

*Персистирующий* (или частый) АР отмечается проявлением заболевания более 4 дней в неделю или более 4 недель подряд.

При *легкой* АР у пациента имеются лишь незначительные клинические признаки болезни, не нарушающие дневную активность и/или сон.

При *средней степени тяжести* симптомы АР нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом.

При *тяжелом* АР больной не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или досугом в течение дня и спать ночью.

Основой атопического ринита служат немедленные аллергические реакции, в которых участвуют преимущественно IgE-антитела, возможно также

участие антител класса IgG, развитие иммунокомплексных, цитотоксических и даже замедленных аллергических реакций. При АР выявляют также неспецифическую тканевую гиперреактивность — повышенную чувствительность к неспецифическим раздражающим воздействиям.

### *Клиника аллергического ринита*

По симптомам различают больных с преобладанием чихания и ринореи - «чихальщиков» и больных с преобладанием затрудненного носового дыхания - «блокадников», что помогает в выборе оптимального варианта лечения.

Больных АР часто беспокоят головные боли, боли и чувство распирания в придаточных пазухах носа, в ухе, снижение слуха, изменение голоса, зуд и слезотечение, носовые кровотечения, дерматит крыльев носа.

Нередко при АР наблюдается ослабление обоняния (аносмия) и *неназальные симптомы аллергии*: зуд мягкого неба, зуд в ушах, фаринголарингит, явления конъюнктивита, головная боль, снижение внимания и работоспособности, дерматит, крапивница.

### *Диагностика*

Основа диагностики ринита – подробный *аллергологический анамнез*. Симптомы АР возникают эпизодически при контакте с аллергенами внешней среды. Признаки ринита могут быть при контакте с неспецифическими раздражителями: резкими запахами, табачным дымом и др. Часто имеется наследственная предрасположенность к аллергии, отмечаются симптомы других аллергических заболеваний - конъюнктивита, БА и атопического дерматита.

#### *Признаки АР:*

- Затрудненное носовое дыхание или чиханье, обильное отделение секрета из полости носа.
- Аллергический салют – характерный жест у пациентов с аллергическим ринитом.
- Поперечная складка между кончиком носа и переносицей вследствие постоянного потирания кончика носа.
- Аденоидное лицо – открытый рот, темные круги под глазами, сонное выражение лица. Возникший в раннем детстве АР приводит к нарушению развития лицевого отдела черепа: готическое небо, недоразвитый подбородок, неправильный прикус.
- Темные круги под глазами, которые появляются из-за венозного застоя, вызванного отеком слизистой оболочки носа и придаточных пазух.
- При передней риноскопии видна отечная слизистая оболочка носа жемчужно-серого или синеватого цвета, иногда с наличием характерных сырых или бледных пятен ишемии (симптом Воячека). В ротоглотке видны гипертрофированные лимфатические фолликулы и стекание отделяемого экссудата по задней стенке глотки.

Наибольшее дифференциально-диагностическое значение имеет *специфическое аллергологическое обследование*, позволяющее выявить причинный аллерген.



Определение *IgE*- и *sIgA*-антител к соответствующему аллергену в сыворотке крови, слюне, секрете носа имеет важное дополнительное значение при невозможности проведения кожного тестирования.

*Цитологическое исследование секрета слизистой оболочки носа* позволяет обнаружить увеличение числа эозинофилов более 6 в поле зрения характерное для аллергического ринита, эозинофильного неаллергического ринита, ринита при непереносимости аспирина, синдрома Черджа-Стросса, полипов носа. Преобладание числа нейтрофилов более наблюдается при инфекционном рините, острой респираторной инфекции, вазомоторном рините, рините и синусите, вызванных раздражающими веществами.

В общем анализе крови при АР нередко встречается умеренная эозинофилия, а при инфекционном — могут быть лейкоцитоз, нейтрофиллез, увеличение скорости оседания эритроцитов.

*Рентгенография и компьютерная томография* полости носа и околоносовых пазух может выявлять пристеночное снижение прозрачности, что указывает на отек и гиперплазию слизистой оболочки и характерно для аллергии. Экссудат в пазухах обычно отсутствует, но может появляться серозный при наличии аллергии (серозный), а при инфекции — гнойный.

АР необходимо дифференцировать с псевдоаллергическими ринитами, прежде всего с вазомоторным ринитом, несколько реже с лекарственным, неаллергическим ринитом, инфекционным и иммунодефицитным ринитом.

У 5-10% населения в холодное время года выявляются симптомы вазомоторного ринита, что следует оценивать как индивидуальный вариант нормы. У некоторых лиц данной группы эти явления отмечаются постоянно, вызывая необходимость использования сосудосуживающих средств (деконгестантов). Однако частое и длительное (более 3-5 дней) применение таких препаратов приводит к усилению отека слизистой оболочки носа и ее гипертрофии, усиливая тем самым проявления ринита.

*Псевдоаллергический ринит* встречается при эндокринных заболеваниях, таких как акромегалия, гипотиреоз, юношеский гипоталамический синдром, может развиваться в период полового созревания, во время беременности, в постменопаузе.

Причинами *псевдоаллергического лекарственного ринита* могут быть препараты раувольфии, фентоламин, метилдофа, празозин, хлорпромазин или ингибиторы антихолинэстеразы, пероральные контрацептивы, препараты эстрогенов, эскузан. Как правило, после отмены препаратов симптомы ринита исчезают.

При *неаллергическом рините с эозинофилией* в назальном мазке обнаруживается высокое содержание эозинофилов, однако кожные и провокационные назальные тесты с аллергенами отрицательные, уровни общего и специфического *IgE* остаются в пределах нормы.

*Должны быть исключены* анатомические аномалии носа (искривление перегородки; гипертрофия раковин и др.), риносинусит с полипами; ринит, вызванный инородным телом; гипертрофия аденоидов, муковисцидоз; саркоидоз, гранулематоз Вегенера; доброкачественные и злокачественные опухоли носовых

ти носа и околоносовых пазух, цереброспинальная ринорея. Для этого выполняют инструментальные обследования: риноманометрию, эндоскопию придаточных пазух носа, рентгенографию, компьютерную томографию полости носа и околоносовых пазух.

### *Лечение аллергического ринита*

*Лечение аллергического ринита включает:*

- элиминацию аллергенов и уменьшение контакта с неблагоприятными факторами окружающей среды
- специфическую алерговакцинацию вне периода обострения
- медикаментозную терапию в период обострения
- обучение пациентов.

Наиболее эффективным методом лечения и профилактики обострений АР является *специфическая алерговакцинация* аллергенами (подкожная, внутрикожная, сублингвальная), которая проводится вне обострения заболевания алергологом-иммунологом.

*Неспецифическая противорецидивная иммунотерапия* АР включает курсы гистаглобулина, алергоглобулина, аутосеротерапии, курсы иммуномодуляторов, особенно при сопутствующих обострениях вирусной инфекции (ликопид, рузам, полиоксидоний).

В период обострения АР проводится *медикаментозная терапия* антимадиаторными лекарственными средствами: антигистаминными, кромонами, антихолинергическими, глюкокортикостероидами; для снятия отечности слизистой оболочки носа применяют сосудосуживающие (деконгестанты).

- *Антигистаминные ЛС 2-го* (лоратадин, цетиризин, эбастин) *и 3-го поколений* (фексофенадин, левокабастин) являются средствами выбора при терапии легкого и среднетяжелого ринита, так как не имеют выраженных побочных эффектов. Принимают по 1 таблетке в сутки в течение 10-28 дней. У большинства больных хорошо купируют такие симптомы аллергического и псевдоаллергического ринита, как чиханье, ринорею, зуд слизистой носа.
- *Антигистаминные 1-го поколения* (хлоропирамин, клемастин, хифенадин, мебгидролин) по 1 таблетке 2-3 раза в сутки 10-дневными курсами. Применение ограничено в связи с наличием седативного эффекта, развитием синдрома тахифилаксии.
- *Топические антигистаминные ЛС* (левокабастин, азеластин), интраназально (при сопутствующем аллергическом конъюнктивите - интраокулярно) по 2 дозы 2 раза в сутки. При недостаточной эффективности монотерапии применяются совместно с системными антигистаминными.
- *Сосудосуживающие деконгестанты (вазоконстрикторы)* обладают выраженным противоотечным эффектом. Назначают интраназальные (нафазолин, фенилэфрин, ксилометазолин, оксиметазолин, тетризолин), пероральные (фенилэфрин, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин) или комбинированные формы Н<sub>1</sub>-антагонистов и деконгестантов (трипролидина гидрохлорид + псевдоэфедрин; кларитин + псевдоэфедрин; карбиноксамин + фенилэфрин; хлорфенамин + фенилпропаноламин; диметинден + фенилэфрин) коротким

курсом – не более 10 дней. При длительном их применении возникает медикаментозный (псевдоаллергический) ринит.

- *Стабилизаторы мембран тучных клеток - кромоны* (кромогликат натрия, недокромил натрия) интраназально: по 1-2 дозы от четырёх до шести раз в день. Длительность курса - до 3-6 месяцев. Эффект незначительный.
- *Кетотифен* по 1 мг 2 раза в день, при необходимости по 2 мг 2 раза в день. Курс лечения – 3-6-12 месяцев. Лучший эффект наблюдается на 3-10-й день в случае применения в период начинающейся ремиссии.
- *Антагонисты лейкотриеновых рецепторов* (зафирлукаст, монтелукаст) по 1-2 таблетки в день. Уменьшают назальную обструкцию, незначительно уменьшают ринорею, не оказывают действия на чиханье и зуд в носу. Эффективны при сочетании АР с астмой, при аспириновой астме, позволяют уменьшить дозу топических ГКС.
- *Ипратропий бромид* – инсуффляции по 80 мкг 4 раза в день уменьшают ринорею.
- При недостаточной эффективности перечисленного лечения используются *топические ГКС* (флутиказона пропионат, флутиказона фураат, флунизолид, беклометазона дипропионат, будесонид, циклезонид, триамцинолона ацетонид, мометазона фураат). *Оказывают выраженное влияние на все симптомы АР, являются наиболее эффективными средствами.* Должны использоваться длительно и регулярно в индивидуальных дозах.
- При тяжелом течении АР возможно проведение короткого (2-х недельного) курса *пероральных ГКС* (преднизолон в дозе 20-40 мг/сутки) в комбинации с интраназальными ГКС, отмена постепенная.
- С целью разжижения густого и вязкого носового секрета применяются растворы *муколитических препаратов*: ацетилцистеина, амброксола гидрохлорида (амбробене; амброгексал, лазолван).
- При лечении инфекционных ринитов, ринофарингитов, синуситов, а также для профилактики послеоперационных осложнений при эндоназальных вмешательствах используются *протеолитические ферменты, антисептические средства и антибиотики.* Наиболее эффективно введение различных лекарств с помощью небулайзеров.
- *Хирургическое лечение* АР показано при наличии необратимой гипертрофии слизистой оболочки, анатомических дефектов носа и околоносовых пазух. При полипэктомии у больных БА, как правило, развиваются приступы удушья, поэтому им назначают предварительное лечение.
- *Немедикаментозные методы* лечения АР: рефлексотерапия, физиотерапия, курортолечение, гомеопатия, траволечение и др. Их применение оправдано у пациентов, с сопутствующей патологией нейро-эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, нарушениями обмена веществ и др.

### *Профилактика*

*Первичная профилактика* АР направлена на предупреждение развития АР и включает ограничение антигенной нагрузки и неблагоприятных факторов ок-

ружающей среды, исключение курения, рациональное питание, образовательные программы.

*Вторичная профилактика АР* направлена на предотвращение манифестации заболевания и развития астмы у сенсibilизированных лиц и включает: образовательные программы, своевременную диагностику аллергических заболеваний, проведение специфической алерговакцинации в дебюте заболевания, превентивную фармакотерапию, профилактику инфекций.

## Глава 10. Пыльцевая аллергия (поллиноз)

**Поллиноз** – это хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание с преимущественным поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, характеризующееся сезонными периодами обострений, зависящими от присутствия основного причинного фактора — пыльцы растений.

Аллергия к пыльце растений известна с давних пор под названиями «сенная лихорадка», «сенный насморк». В последнее время за ней утвердилось название «поллиноз» (от pollen — пыльца). Это типичное аллергическое заболевание, вызываемое пыльцой ветроопыляемых растений и наиболее часто проявляющееся острым ринитом, синуситом, конъюнктивитом, бронхитом, иногда бронхиальной астмой, поражением нервной и пищеварительной систем, аллергическими реакциями в других органах и тканях. Основной мишенью действия пыльцы является слизистая глаз и верхних дыхательных путей.

Существует проблема раннего выявления неосложненных форм поллиноза. Она обусловлена не трудностью диагностики, а недостаточной осведомленностью врачей, к которым обращаются больные. Это оториноларингологи, окулисты, терапевты и другие врачи, которые сами нередко страдают поллинозом и лечатся по поводу «вазомоторного ринита», «весеннего или летнего конъюнктивита» и целого ряда других неспецифических заболеваний. Совершенно очевидно, что за счет организации раннего выявления и лечения поллиноза можно существенно снизить нетрудоспособность и осложнения, возникающие в связи с постоянно рецидивирующим его течением.

Так, эффективность специфической иммунотерапии поллиноза, выявленного в первый год с момента его начала на стадии моноаллергии, составляет до 80-95 %, а на стадии полиаллергии при давности процесса свыше 5 лет — 55-70 %, причем в это время появляются уже различные инфекционные и другие осложнения, обуславливающие осеннее и зимнее течение заболевания.

*Распространенность* поллиноза, как и других аллергических заболеваний, увеличивается и в настоящее время составляет от 1 до 10%, в среднем 3-5%. В Беларуси заболеваемость поллинозом недостаточно изучена. По отчетным данным в 1995 г. зарегистрировано 79,3 больных поллинозом на 100 000 населения, в 1996 г. — 92,3, что, очевидно, не соответствует реальной распространенности болезни, других данных нет.

Поллиноз — заболевание сезонное, тесно связанное с климатогеографическими особенностями региона, с наиболее распространенными в нем ветроопыляемыми растениями. Так, в южных районах Ставропольского и Краснодарского края основным аллергеном является пыльца амброзии, в центральных районах европейской части и в Беларуси - пыльца деревьев (береза, ольха и орешник), луговых трав, а также сорняков.

Пик заболеваемости поллинозом приходится на возраст от 10 до 40 лет. Среди детей поллиноз в 3 раза чаще встречается у мальчиков, в зрелом возрасте женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Городские жители болеют в 4-6 раз чаще, чем сельские, постоянно контактирующие с растениями.

**Пыльцевые аллергены.** Аллергенность пыльцы различных видов растений неодинакова, что зависит от нескольких ее *свойств*:

- это пыльца ветроопыляемых растений, образующих ее в большом количестве; одно растение амброзии выделяет до одного биллиона пыльцевых зерен, а колос ржи — более 4,2 млн;
- она летучая и легкая, способна распространяться на значительные расстояния и имеет диаметр частиц не более 40 мкм;
- растения-продуценты пыльцы широко распространенный вид;
- высокая концентрация пыльцы в воздухе — определяющий фактор заболевания ( $>70$  зерен в  $1 \text{ м}^3$ ).

В составе пыльцы березы (*Betula L*) обнаружено до 40 белков, 6 из которых обладают аллергенной активностью. Это белки с молекулярной массой 17, 25, 27-30 кД. В Номенклатуре аллергенов зарегистрированы аллергены *Betula verrucosa*: Bet v 1 с молекулярной массой 17 кД и Bet v 2, низкомолекулярный белок - профилин (M=15 кД). Пыльца ясеня, вяза, лещины обладает общими аллергенами с березой. Сходные аллергенные детерминанты с пыльцой березы обнаружены в яблоках, апельсине, моркови, сельдерее.

У амброзии (*Ambrosia artemisiifolia*) наиболее значимы 6 аллергенов: E, K, Ra3, Ra4, Ra5, Ra6. Молекулярная масса аллергенов группы Ra 5000-28000.

Специальную группу гликопротеинов составляют *профилины* — белки, имеющие низкую молекулярную массу (в диапазоне от 10 до 19 кД). Профилины определяют общие биологические свойства разных видов пыльцы растений и перекрестные реакции у больных на различные аллергены.

Самое большое количество пыльцы образуется в утренние часы и в сухую солнечную погоду. Вид пыльцы, находящейся в воздухе, определяют для составления *пыльцевого календаря*, в котором сведены данные о времени полликации основных аллергенных растений конкретной климатической зоны. Эти данные учитываются при диагностике и лечении поллинозов.

В различных климатогеографических зонах СНГ и Беларуси выделяют обычно *3 волны пыления растений*:

1. *Весенняя пыльцевая волна* (1.04-10.04-25.05-30.05) - основными аллергенами служат пыльца ив, березы, лещины, ольхи. Ее концентрация в воздухе определяет развитие заболевания.

2. *Летняя пыльцевая волна* (1.06-5.06-10.07-15.07) - отличается обилием пыльцы семейства злаков - овсяницы, ежи, мятлика, тимopheевки,

лисохвоста, пырея. Она является основной, вызывающей поллиноз в этот период.

3. *Летне-осенняя волна* (июль-сентябрь) - наряду с высокой концентрацией пыльцы злаков имеется пыльца сорняков: полыней, лебеды, ма-ри.

Таким образом, возможными краевыми аллергенами следует считать пыльцу березы, ивы, сосны, злаков, полыней, лебеды.

**Патогенез.** Заболевание развивается при наличии достаточного количества аллергенной пыльцы, повышенной чувствительности к ней организма и некоторых способствующих факторов.

Обычно аллергены пыльцы попадают на слизистую глаз и дыха-тельных путей, индуцируя симптомы поллиноза. Они могут проникать также через кожу и слизистую пищеварительного тракта и вызывать развитие контактного дерматита и пищевой аллергии.

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям вы-является более чем у 60 % больных поллинозом, особенно часто, если отец и мать имели атопические заболевания. Установлена связь возник-новения поллинозов с *определенными HLA-антигенами* (HLA-B7, HLA-B8, BW22, B40 и др.). Передача атопии (способность к повышенному синтезу IgE) по наследству происходит по аутосомно-доминантному пу-ти.

У предрасположенных к поллинозу больных отсутствуют вещества, тормозящие активацию факторов проницаемости аллергенов пыльцево-го зерна, и/или наоборот, присутствуют вещества, стимулирующие его активность. Иногда в возникновении аллергии играет роль недоста-точность секреторного IgA, нарушение местной защитной функции мак-рофагов и гранулоцитов, синдром цилиарной дискинезии, нарушение трахеобронхиального клиренса.

Целый ряд *дополнительных факторов* способствует возникновению поллиноза. Болезнь встречается чаще у детей, родившихся непосред-венно перед или в сезон полликации. Загрязнение атмосферы, действие пыли и токсических веществ на слизистую, резкие изменения темпера-туры и простуды ведут к снижению ее барьерных функций и развитию заболевания.

Период *скрытой сенсibilизации* пыльцевыми аллергенами, пред-шествующий клиническим проявлениям, может развиваться в течение нескольких лет. Зерна пыльцы диаметром 20-40 мкм оседают на слизи-стой носа и частично рта и зева. Альвеол достигают частицы размером 0,5-5 мкм, особенно при нарушении защитной функции носа. Первич-ный иммунный ответ развивается в слизистой, в которой имеются все иммунокомпетентные клетки, включая макрофаги, Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции.

При *повторном контакте* из пыльцевых зерен, попавших на слизи-стую, быстро освобождается содержимое, чему способствуют предше-ствовавшая сенсibilизация и активация ферментов клеток слизистой,

по-видимому, растворяющих оболочку пыльцевого зерна в зоне пор. В результате аллергены пыльцы проникают через эпителий. На нем и в подслизистой оболочке имеются два типа тучных клеток, которые уже несут на поверхности антитела класса IgE, образовавшиеся на этапе сенсибилизации. Взаимодействие аллергенов с этими антителами приводит к развитию типичной *немедленной реакции 1-го реагинового типа*, заканчивающейся выделением медиаторов, включая гистамин, лейкотриены, ФАТ и др. Медиаторы оказывают местное и общее действие. Замедляется кровоток, расширяются капилляры, повышается их проницаемость, что приводит к усиленной плазморрагии, а нередко и к выходу форменных элементов крови в экстраваскулярное пространство. Возникают отек и набухание слизистой, усиливается секреция слизи. В результате острой экссудативной воспалительной реакции нарушается функция эпителия, он слущивается, снижается защитная функция слизистой.

Медиаторы вызывают *общие реакции*. В связи с расширением артериол мозга повышается давление спинномозговой жидкости, появляются головные боли, снижается АД. Гистаминемия сопровождается сыпями, лихорадкой, рвотой, поносом, бронхоспазмом.

В патогенезе поллиноза, вероятно, участвуют *иммунные комплексы*, образующиеся как местно в слизистой, так и в крови. В крови выявляются антитела класса IgG.

Иногда при внутрикожной пробе с аллергенами пыльцы можно наблюдать *замедленную реакцию* (Т-зависимые реакции с участием сенсибилизированных лейкоцитов), особенно если немедленная реакция подавляется антигистаминными средствами.

Содержимое пыльцы, ее ферменты, лектины и другие факторы способны вызывать *неспецифическую либерацию медиаторов* из тучных клеток, поликлональную активацию лимфоцитов или активацию компонента по альтернативному пути. Клиническое проявление таких реакций — *пыльцевая интоксикация*. Кроме того, на пыльцевых зернах могут находиться *химические вещества*, микроорганизмы, индуцирующие как псевдо-, так и истинные аллергические реакции.

В патогенезе поллиноза участвуют не только иммунная, но и *нервная и эндокринная системы*. Нарушается баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы, отмечается снижение адренергической реактивности.

### **Клиника поллиноза**

Поллиноз сопровождается *периодами сезонных* (весенне-летне-осенних) *обострений и межсезонных ремиссий*, когда симптомы отсутствуют. Строгая цикличность течения, зависимость от появления в воздухе пыльцы растений, — один из самых характерных признаков поллиноза. Клинические симптомы из года в год появляются в одни и те же месяцы, недели и даже числа, если время цветения соответствующего растения — продуцента пыльцы — совпадает.



Концентрация аллергенной пыльцы в воздухе определяет развитие заболевания. Если больной на период цветения аллергенных для него растений покидает данную местность, то заболевания не наблюдается. *Связь обострений с местностью* проявляется и в том, что симптомы усиливаются в местах повышенной концентрации пыльцы (выезд из города на дачу, луг, в лес и т. д.). Обострения отмечаются в сухую солнечную погоду, а в дождливую ослабевают, так как концентрация пыльцы в воздухе падает.

В начальный период развития на стадии моновалентной аллергии поллиноз характеризуется четкой и быстрой сменой непродолжительных периодов (1-2 недели) обострений и длительной (остальное время года) ремиссией. Однако по мере *прогрессирования заболевания* в течение нескольких лет картина меняется. Периоды обострений удлиняются, а ремиссий - сокращаются. Это обусловлено появлением сенсибилизации к пыльце других растений, цветущих в иное время. В первую очередь аллергия распространяется на представителей одного семейства, имеющих общие аллергены (например, злаковые), затем на растения разных семейств («деревья-травы») - *перекрестная поливалентная аллергия*. Время обострения поллиноза при этом удлиняется на весь весенне-летний и иногда ранний осенний период. Основные пути увеличения продолжительности обострений поллиноза — это *перекрестные реакции*. Симптомы поллиноза возникают при *употреблении в пищу продуктов*, приготовленных из аллергенных растений (меда, семян, плодов, растительных масел и т. д.), т. е. аллергенна не только пыльца растений, но и их составные части: листья, стебель, плоды, семена. *Лекарственные средства, изготовленные из аллергенного растительного сырья*, тоже могут вызывать аллергию.

Обнаружены перекрестные реакции между аллергенами трав, овощей и ядом пчел, который может вызывать реакции при сопутствующей инсектной аллергии и/или применении продуктов пчеловодства в качестве лекарственных средств. Поэтому лекарства и пищевые продукты могут индуцировать симптомы аллергической реакции, характерные для поллиноза, *вне периода поллинизации*, например, зимой.

После использования кремов, мазей, лосьонов, содержащих пыльцу или компоненты растений, у больных с поллинозом могут развиваться симптомы атопического дерматита, крапивницы, отека Квинке.

При возникновении инфекционных осложнений типичная клиническая картина поллиноза стирается, заболевание часто обостряется и в осенне-зимний период, приобретая черты неспецифического или инфекционно-аллергического процесса. Если осложнения не появляются, то после 50 лет у больных возможна спонтанная ремиссия.

*Клинические формы поллиноза.* Клинические проявления поллиноза разнообразны и характеризуются аллергическим воспалением слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей.

*Конъюнктивиты* — одно из самых частых проявлений поллиноза и наблюдается у 51-91,1 % больных. Частота в разных климатических зонах различная. Конъюнктивиты начинаются остро, с ощущения легкого зуда и жжения в углах глаз. Зуд быстро распространяется на верхние и нижние веки, появляются отек и гиперемия, слизистый экссудат. Возникают слезотечение, светобоязнь, ощущение инородного тела, резь в глазах. Пыльцевой конъюнктивит характеризуется сезонностью, приступообразностью, асептичностью аллергического воспаления, а при весеннем катаре конъюнктивы напоминает «бульжнюю мостовую».

*Ринит* одновременно с конъюнктивитом наблюдается у больных наиболее часто. Именно проявление ринита в сочетании с другой симптоматикой обозначали как сенную лихорадку, весенний катар. Заболевание начинается остро. Больной отмечает затрудненное дыхание через нос вплоть до полного его отсутствия, зуд в носу и носоглотке, обильные водянистые выделения, пароксизмальное чиханье от 10 до 30 раз подряд, иногда нарушение обоняния (гипо- и аносмия), снижение слуха. Обычно сильная ринорея. Секрет прозрачный и нередко содержит много эозинофилов. В нем имеются иммуноглобулины классов G, M, A; количество IgE и антител этого класса увеличено.

При риноскопии слизистая отечна, особенно нижней носовой раковины (слизистая может заполнять весь нижний носовой ход). Она бледна, иногда на розовом фоне видны участки ишемии (пятна Воячека) из-за вегетативно-сосудистой дистонии. В процесс, как правило, содружественно вовлекается одна или несколько околоносовых пазух, т. е. развивается *синуситы*. Отмечается аналогичная реакция с отеком, инфильтрацией слизистой эозинофилами, экссудацией. Она носит асептический характер и обычно заканчивается одновременно с прекращением ринита. Однако в некоторых случаях явления асептического гайморита, фронтита могут продолжаться и, если присоединяется инфекция, процесс становится гнойным.

Ринит, синуситы, конъюнктивиты — основные клинические проявления поллиноза, в целом известные как *риноконъюнктивальный синдром*. Наряду с данной симптоматикой он сопровождается общими реакциями в виде утомляемости, раздражительности, анорексии, а также головными и местными болями.

Процесс не ограничивается слизистой носа, а нередко распространяется на слизистые гортани, трахеи, бронхов, глотки, среднего уха. Аллергические фарингиты, ларингиты и трахеиты напоминают по клинике аналогичные заболевания другого генеза.

*Пыльцевая бронхиальная астма*. Пыльцевая бронхиальная астма — самое тяжелое проявление поллиноза. Обычно она присоединяется после нескольких сезонов обострений поллиноза и наблюдается у 30-38% больных. Однако изредка, в 4 % случаев, другие симптомы не выражены или выражены слабо, а астма возникает как первичный и единственный признак заболевания. Диагноз устанавливается на основании типичного

анамнеза, клиники, положительных кожных проб, провокационного ингаляционного теста с «причинными» пыльцевыми аллергенами, данных специфического лабораторного исследования.

Иногда при поллинозе в легких встречаются *эозинофильные инфильтраты*.

*Другие проявления поллиноза.* Кожные проявления в виде атопического и контактного дерматитов, крапивницы, отека Квинке, зуда кожи без высыпаний, могут сочетаться с риноконъюнктивальным синдромом или бывают изолированными. Для этих заболеваний характерны четкая сезонность и развитие симптомов при контакте с пылью.

*Синдром пыльцевой интоксикации* — одно из наиболее тяжелых проявлений поллиноза и, возможно, имеет псевдоаллергический механизм. Включает общую и местную симптоматику. Обычны головные боли, бессонница, функциональные нарушения нервной системы, симптомы неврастения, раздражительность, повышение сухожильных рефлексов. Отмечаются неприятные ощущения в области сердца, колющие кратковременные боли. Объективно находят изменения ЭКГ, нарушения ритма и проводимости, деформацию комплекса QRS, иногда уплощение зубца T. Наблюдается повышение или падение АД. Симптомы исчезают при прекращении контакта с пылью.

Встречаются *редкие проявления поллиноза*. Описаны эпилептические припадки в период цветения трав, вульвиты и циститы у детей, энцефаломиелиты, синдром Меньера, поражения зрительного нерва.

### *Диагностика*

На основании алергоанамнеза устанавливают связь заболевания с сезонностью и цветением растений. Уточняя время обострения (весна - лето - осень) и используя пыльцевой календарь, можно предположить аллергены каких растений вызывают реакции. Используют «*Дневник больного поллинозом*» и специфическое обследование.

*Кожные пробы* широко используют для определения сенсибилизации к пыльцевым аллергенам. Кожные пробы ставятся вне сезона поллинииции. При сомнительных результатах кожного тестирования используют *провокационные тесты, чаще назальный и конъюнктивальный*.

Специфические и неспецифические методы *клинико-лабораторного обследования* имеют вспомогательное значение. При исследовании крови и секрета можно выявить *эозинофилию* в случае аллергического генеза заболевания, а если процесс инфекционный, то в отделяемом и на слизистой находят микробы, вирусы, грибы.

Рентгенологические и другие исследования позволяют определить степень вовлечения в процесс околоносовых пазух, бронхов. Путем осмотра и эндоскопически оценивают характер изменения слизистой носа, гортани, глотки, трахеи и бронхов.

Пыльцевые риниты и конъюнктивиты необходимо *дифференцировать* с острыми и подострыми респираторными инфекциями,

с пыльцевым аллергическим ринитом, а также с неаллергическим ринитом и конъюнктивитом.

### *Лечение*

Оно включает: элиминацию аллергенов, специфическую и неспецифическую иммунотерапию, фармакотерапию. Терапевтические подходы различаются в период обострения и период межсезонной ремиссии заболевания.

*Неспецифические методы лечения.* В острый период поллиноза назначают *симптоматические средства*: блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, мембраностабилизирующие препараты, местные и системные кортикостероиды, сосудосуживающие препараты, антихолинергические средства.

*Специфическая алерговакцинация* поллинозов в основном проводится в период ремиссии как противорецидивное мероприятие и по клинической эффективности имеет ведущее значение. Методы и схемы выполнения разнообразны и зависят от клинической формы заболевания, степени сенсibilизации.

Эффективными методами профилактики обострений поллиноза являются также *средства неспецифической иммунотерапии*.

### *Профилактика*

Профилактические мероприятия направлены на уменьшение загрязнения окружающей среды и контакта с пылью растений. В городах целесообразно своевременно выкашивать газоны, уничтожать сорные травы, особенно амброзию, чтобы уменьшить концентрацию пыльцы в воздухе.

Необходимы меры по своевременному выявлению больных, их диспансеризации и профилактической иммунотерапии. Основной метод профилактики обострения и развития осложнений — специфическая алерговакцинация.

Санитарно-просветительная работа среди населения должна быть направлена на профилактику и ознакомление с признаками заболевания.

Прогноз более благоприятен у больных, которым своевременно проведена специфическая иммунотерапия.

## Глава 11. Крапивница и ангионевротический отек

**Крапивница (Кр)** (от лат. *Urtica* – крапива) – острое или хроническое аллергическое заболевание сосочкового слоя дермы, клинически проявляющееся образованием на коже зудящих обратимых волдырей, из-за повышенной чувствительности клеток кожи к аллергенам и неспецифическим агентам.

**Ангионевротический отек (АО)** – отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и/или слизистой оболочки и подслизистого слоя.

**Код по МКБ-10:** L50. Крапивница; L50.0. Аллергическая крапивница; L50.1. Идиопатическая крапивница; L50.2. Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры; L50.3. Дермографическая крапивница; L50.4. Вибрационная крапивница; L50.5. Холинергическая крапивница; L50.6. Контактная крапивница; L50.8. Другая крапивница; L50.9. Крапивница неуточнённая; T78.3 Гигантская крапивница/ангионевротический отек; P83.8 Крапивница новорождённого; L28.2 Папулёзная крапивница; Q82.2 Пигментная крапивница; L56.3 Солнечная крапивница; T80.2 Сывороточная крапивница; E88.0 Наследственный сосудистый отёк.

*Распространенность* острой крапивницы (Кр) в общей популяции составляет 25%, хронической - 0,1-5%. Две трети всех случаев крапивницы приходится на долю острой Кр, при которой продолжительность высыпаний составляет менее 6 недель. Острую Кр чаще регистрируют в молодом возрасте, а также при сопутствующей атопии. Около 30% случаев острой крапивницы переходят в хроническую рецидивирующую форму, длительность которой составляет более 6 недель. Хроническую крапивницу более чем в 2 раза чаще диагностируют у женщин среднего возраста, что обусловлено увеличением частоты у них дисгормональных и нейроэндогенных нарушений. Почти у 40% пациентов с Кр симптомы заболевания сохраняются в последующие 10 лет.

### 11.1. Этиология и патогенез

*Аллергическая крапивница* развивается вследствие аллергии к экзогенным (неинфекционным и инфекционным) и эндогенным (аутологичным) аллергенам:

- *Лекарственные средства* служат причиной острых Кр в 33-59% случаев и несколько реже – хронических.
- *Пищевые продукты* (орехи, морепродукты, яйца, молоко).
- *Инфекционные аллергены:* *бактериальные, вирусные, паразитарные, грибковые.*
- *Химические вещества* на производстве и в быту.
- *Яды при укусах и ужалениях насекомыми.*
- *Аутоаллергены* при системных заболеваниях соединительной ткани (системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др.).

*Псевдоаллергическая (неаллергическая) крапивница* возникает под влиянием экзогенных или эндогенных факторов, вызывающих образование и выделение медиаторов аллергии неиммунологическим, *неспецифическим* путем. Часто наблюдается при сопутствующей *инфекции, приеме лекарств, продуктов и ти-*

*щевых добавок, химических веществ, воздействию физических (холод, тепло, механическое давление и др.) и психологических факторов (стресс).*

*Хроническая идиопатическая Кр/АО в 90-95% случаев ассоциирована с другими заболеваниями:*

- инфекциями (бактериальными, вирусными, паразитарными, грибковыми),
- болезнями желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит, холецистит, дисбактериоз кишечника, ферментопатии)
- эндокринными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз, гипотиреоз, сахарный диабет, нарушения функции яичников);
- аутоиммунными (аутоаллергическими) системными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена);
- лимфопролиферативными заболеваниями (миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемия Вальдерстрема);
- опухолями;
- другими болезнями (саркоидоз, амилоидоз).

*Хроническую крапивницу/АО предлагается рассматривать как псевдоаллергическую, если не будет доказано участие в патогенезе заболевания иммунных механизмов.*

*По течению крапивницу делят на:*

- острую - длительность болезни менее 6 недель, высыпания могут быть интермиттирующими или постоянными, почти ежедневными;
- хроническую - продолжительность более 6 недель, постоянная или рецидивирующая форма.

*По вероятному механизму различают:*

- Аллергическую крапивницу
  - IgE-опосредованную
  - IgE-независимую (трансфузионные реакции, сывороточная болезнь)
- Неаллергическая крапивница
  - Физическая крапивница
  - Особые формы крапивницы (холинергическая, адренергическая, контактная, аквагенная)

*Патогенез аллергической крапивницы* включает этап сенсибилизации к аллергену и вторичную гиперергическую реакцию при повторном его попадании в организм. Реакции часто протекают как типично *атопические*, в которых участвуют антитела класса IgE.

*Нередко Кр является следствием иммунокомплексных реакций III типа, для которых характерно поражение капиллярной сети (например, при сывороточной болезни). В какой-то степени могут встречаться цитотоксические реакции II типа.*

*При аутоиммунной Кр выявляются IgG-антитела к FcεR1α и анти- IgE-антитела.*

*Идиопатическая крапивница, вероятно, вызвана активацией тучных клеток основным белком эозинофилов, гистаминовыми рилизинг-факторами лейкоцитов.*

В патогенезе *хронической крапивницы*, при которой могут наблюдаться *папулезные элементы*, участвуют как *немедленная*, так и *замедленная реакции*.

*Псевдоаллергическая Кр* развивается вследствие *прямой либерации медиаторов* (при воздействии физических факторов, рентгенконтрастных средств, опиатов, НПВС, декстранов, ядов животного происхождения, стресса), при *нарушении метаболизма арахидоновой кислот* (НПВС, непереносимость пищевого красителя - тартразина), или *при активации комплемента по альтернативному пути* (тромболитические и рентгеноконтрастные средства, кровезаменители, контакты с нейлоновыми и целлофановыми компонентами мембран оксигенаторов, диализаторов, сосудистыми протезами).

Под действием специфических и неспецифических стимулов лейкоциты высвобождают медиаторы (гистамин, лейкотриены, простагландины, брадикинин, фактор активации тромбоцитов, нейропептид Р), которые повышают проницаемость сосудов. В результате формируется *волдырь* - отек сосочкового слоя дермы и мальпигиева слоя эпидермиса, умеренная периваскулярная инфильтрация. Параллельно возникающий *зуд кожи* обусловлен раздражением кожных нервов медиаторами аллергической реакции.

*Ангионевротический отек* отличается от Кр тем, что отечная жидкость скапливается в более *глубоких слоях кожи*, пропитывая дерму и подкожную клетчатку и даже мышцы, и не распространяется на эпидермис.

*Клиника.* Основной элемент любой Кр - это волдырь с эритемой, чётко отграниченный от окружающей кожи, размером от нескольких миллиметров до десятков сантиметров в диаметре. Волдыри могут сливаться друг с другом, образуя причудливые фигуры. При дермографической крапивнице элемент *формой* и размером повторяет след травмирующего предмета (шпателя, жгута).

Интенсивность цвета и чёткость границы волдыря уменьшается с течением времени. Все волдыри полностью обратимы и исчезают в течение 24–36 ч. Более продолжительное наличие волдырей или появление пигментации, буллезных элементов, пальпируемой пурпуры не характерно для Кр, и указывает на другую нозологическую форму (уртикарный васкулит, герпетиформный дерматит, пигментную крапивницу и др.).

По распространенности высыпания могут быть ограниченными или генерализованными.

У 50% больных крапивница сопровождается АО. В течение нескольких минут образуется различных размеров бледный плотный незудящий инфильтрат. Он сохраняется несколько дней, после чего подвергается обратному развитию. Обычно АО возникает в местах расположения рыхлой соединительной ткани, богатой тучными клетками: веки, губы, мошонка, слизистая рта, языка, гортани и др. Опасен отек гортани, так как может вызвать асфиксию. При его появлении отмечаются беспокойство, нарастающая осиплость голоса, кашель, затрудненное шумное стридорозное дыхание, цианоз кожи лица, в тяжелых случаях развивается асфиксия. При отеке слизистой желудочно-кишечного тракта иногда возникает кишечная непроходимость, характерны тошнота и рвота, острые схваткообразные боли в животе, метеоризм, усиленная, а позже ослабленная перистальтика кишечника. Описаны неврологические и сердечно-

сосудистые расстройства при соответствующей локализации отека. Наличие его в области головы может сопровождаться отеком серозных мозговых оболочек с появлением менингеальных симптомов, головных болей, рвоты и судорог.

Клиника различных форм *физической Кр* имеет некоторые особенности.

Клинические симптомы *холодовой Кр* (первичная форма) обычно возникают в холодный период года (осенью и зимой) при воздействии пониженной температуры (менее 8-9°C) на открытые участки кожи, в сырую влажную погоду. При глубоком охлаждении кожи развивается АО. Быстрое охлаждение большой поверхности кожи (купание в реке) может вызвать генерализованную крапивницу и анафилактический шок. После приема холодной воды и пищи возникает отек языка, глотки, гортани, слизистой желудка.

Известны также другие *формы холодовой Кр*:

- рефлекторная холодовая Кр, при которой волдыри появляются вокруг места воздействия холода
- холинергическая холодовая – появляется при сочетании физической нагрузки и охлаждения
- холодовой уртикарный дермографизм – возникает на замерзшей коже после ее растирания
- наследственная (немедленная, замедленная) - пятна, узелки, но не волдыри, часто сопровождается лихорадкой, миалгией, артралгией, головной болью. Элементы при замедленной форме появляются через 9-18 часов после охлаждения и сохраняются 2-3 суток. Заболевание отмечается у родственников, обусловлено ферментопатией.
- вторичная - ассоциированной с мононуклеозом, паразитарными заболеваниями, гипотиреозом, криоглобулинемией, сифилисом.

*Механическая крапивница* встречается в нескольких вариантах: от давления на кожу ремней, пряжек и других предметов, от вибрации, как патологическая форма *дермографизма*, когда через 2-3 мин после проведения тупым предметом на коже появляются гиперемия, а затем волдыри, исчезающие спустя 10-30 мин. Особенно сильная дермографическая крапивница встречается при системном мастоцитозе.

*Тепловая крапивница* бывает очаговой (локальной) и генерализованной. Наблюдается чаще у лиц, работающих при повышенной температуре окружающего воздуха.

*Холинергическая крапивница* (высокая плотность мускариновых рецепторов в коже, нарушение местной терморегуляции) - на лице, шее, груди, верхних конечностях появляются многочисленные папулезные элементы или мелкие зудящие волдыри диаметром 1-2-4 мм, окруженные зоной гиперемии. Они могут сливаться и образовывать типичные волдыри, иногда гигантских размеров. Нередко возникают эритемы, диарея, отек Квинке, слезотечение, саливация из-за общей холинергической стимуляции нервов и желез. Холинергическая крапивница появляется под влиянием физической нагрузки, сопровождающейся усиленным потоотделением, после ванны, горячего чая. Она обусловлена освобождением ацетилхолина и снижением активности холинэстеразы.

*Адренергическая Кр* воспроизводится при эмоциональном напряжении.



*Аквагенная, или водная, крапивница* отличается от холинергической тем, что высыпания и зуд наблюдаются при контакте кожи с водой, независимо от ее температуры.

*Солнечная, или световая, крапивница* возникает на открытых участках кожи через несколько минут после воздействия солнечных лучей. Большинство больных реагируют на свет с длиной волны 280-320 нм и 400-500 нм. Проявляется в виде зудящих полиморфных высыпаний или типичной крапивницы и эритемы; может возникать бронхоспазм и даже шок. При высокой чувствительности эритема появляется уже через 8-10 с после облучения. Эритема и отек сохраняются 3-5 ч, тем самым отличаясь от простого солнечного ожога.

*Контактная аллергическая Кр* часто возникает под действием эпидермальных аллергенов (шерсть, слюна животных), латекса, при местном применении лекарственных трав. При высокой чувствительности больного к аллергену могут появляться клинические симптомы аллергии со стороны слизистых оболочек дыхательных путей и глаз (например, при аллергии к латексу, шерсти животных). *Контактную псевдоаллергическую Кр* вызывают химические раздражители, лекарственные препараты, косметические средства, растения. Известны профессии, связанные с повышенным риском возникновения контактной Кр (ветеринары, повара, пекари, мясники, садовники и др.).

*Пигментная крапивница* характеризуется очаговыми скоплениями тучных клеток в коже, содержащих несколько ядер и много гранул. При расчесывании или повреждении красновато-коричневой плоской папулезно-макулезной сыпи появляются *эритема и волдыри* из-за дегрануляции тучных клеток (симптом раздражения Унна). Встречается чаще у детей. *Системный мастоцитоз*, наоборот, наблюдается чаще у взрослых и сопровождается инфильтрацией тучными клетками печени, селезенки, лимфатических узлов и других органов. Под влиянием различных факторов тучные клетки выделяют медиаторы и возникают приливы крови, свистящее дыхание, головные боли, отеки и шок. Диагноз подтверждают морфологическим исследованием биопсии кожи.

## 11.2. Диагностика

В типичных случаях диагноз основывается на анамнезе и клинической картине заболевания.

- *Лабораторные исследования*
  - Общий анализ крови, мочи
  - Биохимический анализ крови, RW
  - Ревматологические пробы (АНА, АНФ, АТ к ДНК, криопреципитины)
  - Обследование на маркеры вирусных гепатитов
  - Кровь на гормоны щитовидной железы, половые гормоны
  - Бактериологическое исследование фекалий, материала со слизистых оболочек ротоглотки и очагов инфекции
  - Паразитологическое обследование
  - Вирусологическое обследование
  - Биопсия кожи
- *Провокационные тесты* при холодовой, тепловой и др. (таблица 10)

- Специфическое обследование с аллергенами для исключения аутоиммунной крапивницы (кожный тест с аутологичной сывороткой крови)
- Инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы)
- Консультации специалистов

Таблица 10. Тесты, используемые для диагностики крапивниц

Дермографическая	Штриховое раздражение кожи шпателем
Холинергическая	Физические упражнения (100% воспроизводимость): <ul style="list-style-type: none"> <li>• интенсивная ходьба до 30 мин,</li> <li>• бег на месте в течение 5-15 мин,</li> <li>• велоэргометрия</li> </ul> Погружение в горячую ванну (40-45°C) на 10-20 мин Тест с метахолином: 0,01% 0,01-0,02 мл в/к, положителен только у 1/3 больных
Тепловая	Нагретый цилиндр с горячей водой (50-55°C) на 5 мин
Холодовая	Аппликация кубика льда в области предплечья на 10-15 мин. Погружение предплечья в холодную воду (4°C) на 10 мин (при сопутствующем дермографизме). Физические упражнения на холоде (4°C) 15 мин (холодовая холинергическая). Пребывание в холодной комнате без одежды 10-20 мин (холодовая системная).
Замедленная от давления	Ходьба в течение 20 мин с грузом 6-7 кг, подвешенным на плечо
Вибрационная	Приложить к предплечью лабораторный вибратор на 4 мин
Аквагенная	Наложить водный компресс (35°C) на 30 мин
Солнечная	Облучение кожи светом разной длины волны

Дифференцируют Кр со следующими заболеваниями:

- Уртикарным васкулитом
- Многоформной, узловатой, фиксированной эритемой
- Почесухой
- Чесоткой
- Буллезным пемфигоидом
- Герпетиформным дерматитом Дюринга
- Зудящими и уртикарными пятнами беременных
- Вторичным сифилисом

*Уртикарный васкулит.* Характерно длительное (более 36 ч) сохранение болезненных элементов сыпи, резидуальная гиперпигментация, особенно на голенях. Часто возникают системные реакции в виде артралгии, миалгии, гастроинтестинальных, лёгочных и глазные симптомов. Выявляются повышение СОЭ, С-реактивный белок, гипокомplementемия, снижение уровня

С1q. Уртикарный васкулит могут сопровождать ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шёгрена, сывороточная болезнь, инфекционные заболевания (гепатит, болезнь Лайма), миелома, криоглобулинемия и синдром Шнитцлера.

Диагноз подтверждают биопсией кожи (полиморфно-ядерная инфильтрация сосудистой стенки и периваскулярного пространства; лейкоцитоклазия, эритроцитарная экстравазация и отложения фибрина).

*Многоформная экссудативная эритема.* В продромальном периоде характерны слабость, лихорадка, боль в горле, мышечные боли, поражение слизистых оболочек. Элементы сыпи - папулы, пятна не меняющиеся в размерах, фиксированные, сохраняются более 36 ч. Заболевание связано с системной патологией, вирусной или бактериальной инфекцией.

*При чесотке Гебры* элементы сыпи локализуются на разгибательных поверхностях конечностей в виде множественных бледных папул с везикулами на вершине. Из-за зуда и расчесов появляются кровянистые скарификации, пигментные пятна, может присоединиться инфекция.

*Буллезный пемфигоид* дифференцируют с Кр в продромальном периоде. Заболевание часто ассоциировано с эозинофилией периферической крови, повышением уровня IgE и антител к базальной мембране. Появление буллезных элементов заставляют думать о буллезном пемфигоиде и герпетиформном дерматите. Диагноз подтверждают биопсией кожи.

*Герпетиформный дерматит Дюринга* характеризуется сгруппированными (герпетиформными) симметрично расположенными пузырьками, сопровождается выраженным зудом. Локализация чаще на коже разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов, ягодиц, лопаточной области, волосистой части головы. Часто сопровождается глютеновой недостаточностью при синдроме нарушенного всасывания. При иммунофлюоресцентной диагностике определяют отложения IgA-антител в базальной мембране кожи, положительная проба с йодистым калием, большое количество эозинофилов в пузырьках.

*Зудящие пятна и уртикарные папулы у беременных* встречаются в III триместре беременности, исчезают после родов.

*При укусах блох, клопов* элементы сыпи длительно сохранение сохраняются, часто семейный анамнез.

*При вторичном сифилисе* уртикарная сыпь не сопровождается кожным зудом, имеется симметричность высыпаний, положительные серологические реакции.

#### *Дифференциальный диагноз изолированного АО проводят с:*

- Аллергическим отеком (отек Квинке)
- Комплемент-зависимыми отеками: наследственный АО, приобретенный АО
- Одонтогенным отеком
- Замедленная крапивница от давления
- Синдромом Мелькерсон-Розенталя (плотный отек лица, нижней губы, складчатый язык, парез лица, гранулематозный процесс)

- АО, обусловленным лекарствами (ингибиторы АПФ, НПВС, рентгенконтрастные препараты)
- Гипотиреозом
- Синдромом сдавления верхней полой вены
- Анасаркой

Очень важно различать *наследственный и аллергический ангионевротический отек (отек Квинке)*. При аллергическом АО имеются связь с аллергенами, часто сочетание с крапивницей и другими проявлениями аллергии, как правило, имеется атопия у родственников. *Наследственный АО* наследуется по аутосомно-доминантному типу. Он отличается отсутствием зуда, большей плотностью в сравнении с отеком Квинке, редким сочетанием с крапивницей. Нарастает наследственный АО в течение нескольких часов после воздействия провоцирующих факторов (микротравма, стресс, инфекция и др.) и сохраняется до 72 часов (отек Квинке – до 24 часов). Только в лечении отека Квинке, но не наследственного АО, эффективны антигистаминные препараты и кортикостероиды.

### 11.3. Лечение

Оно включает купирование острой Кр и обострений хронической Кр, а также противорецидивную терапию хронической Кр.

*Показания к госпитализации:*

- Тяжелые формы острой крапивницы и АО в области гортани с риском асфиксии.
- Все анафилактические реакции, сопровождающиеся Кр/АО.
- Тяжелые формы обострения хронической крапивницы и АО, торпидные к амбулаторному лечению.

Комплекс *немедикаментозных лечебных мероприятий* при Кр/АО включает:

- Соблюдение элиминационной диеты с исключением предполагаемых аллергенов или гипоаллергенной диеты с исключением продуктов, богатых гистамином, гистаминлибераторов, пищевых добавок, натуральных салицилатов. Ведение больным дневника питания. При псевдоаллергической Кр/АО улучшение наступает через 2–3 нед. Диета эффективна при хронической постоянной крапивнице. При неэффективности строгой элиминационной диеты в течение 1 месяца ее отменяют.
- Устранение или уменьшение воздействия физических факторов, вызывающих обострение Кр.
- При лекарственной Кр исключают препараты предположительно являющиеся аллергенами. При Кр/АО больным не назначают ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензина II.

*Медикаментозное лечение.* В первую очередь при острой Кр или обострении хронической Кр используются *антигистаминные лекарственные средства – блокаторы H1-рецепторов гистамина 1-го и 2-го поколений*.

Антигистаминные препараты 1-го поколения (парентеральные формы) используются только при острой Кр, АО, тяжелых обострениях хронической крапивницы (глава ...).

Антигистаминные 2-го поколения предпочтительны для базовой терапии хронической крапивницы.

*Блокаторы H2-рецепторов гистамина* показаны больным, не отвечающим на антигистаминные препараты, блокирующие H1-рецепторы.

**Стабилизаторы мембран тучных клеток**, при хронической Кр принимают длительно, до 6-12 месяцев (*кетотифен, астафен, недокромил натрия*).

**Глюкокортикостероиды (ГКС)** показаны больным с тяжелым течением заболевания. Необходимы преимущественно в случаях прогрессирующей лекарственной Кр/АО, при хронической крапивнице от давления (в режиме приёма через день), уртикарном васкулите. *Преднизолон* 40-60 мг/сут (1-2 мг/кг/сут) коротким курсом (5-7 дней) (или другой режим дозирования: преднизолон 40 мг в день со снижением дозы каждые 5 дней на 5 мг; преднизолон 25 мг в день или метилпреднизолон 16 мг с отменой в течение 7-14 дней). В качестве базисной терапии преднизолон 20-40 мг через день, или дексаметазон в дозе 4-20 мг/сут. При хронической Кр предпочтительнее использовать альтернирующий курс ГКС, а при снижении дозы до 10 мг/сут, принимаемой через день, добавить другие ЛС для лечения Кр. При низких дозах снижение более медленное (1 мг каждые 2-3 нед). Возможно однократное введение ГКС пролонгированного действия – дипроспан (бетаметазона динатрия фосфат 1 мл (2 мг) внутримышечно).

**Иммунодепрессанты** показаны при тяжёлом течении крапивницы и неэффективности стандартной терапии (*Циклоспорин 4 мг/кг/сут*).

В тяжелых случаях заболевания могут применяться *экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, введение внутривенных иммуноглобулинов*.

Если преобладают калликреинкининовые механизмы развития хронической формы Кр, особенно ее, целесообразно использовать *ингибиторы протеаз (Трасилол (контрикал)* вводят по 30-40 тыс. ЕД в 300 мл физиологического раствора капельно в течение 3 ч; *Эпсилон-аминокапроновая кислота* – перорально по 4-10 г или внутривенно по 100-200 мл 5% раствора с интервалом 5-6 ч).

Противоаллергическим и противозудным действием обладает *тиосульфат натрия* в виде 30% раствора по 10 мл ежедневно внутривенно. Он противопоказан при лекарственной аллергии к сульфаниламидам, к препаратам, содержащим серу, и химическим сернистым соединениям.

В ряде случаев полезно парентеральное введение *солей кальция*.

В случаях коллаптоидных состояний и падения АД, а также при АО гортани, анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, тяжёлой холодовой Кр вводят внутримышечно 0,1% раствора *адреналина* в дозе 1 мг/кг массы тела: для взрослых – 0,3-0,5 мл, для детей – максимально 0,3 мл.

При *ангионевротическом отёке* опасной локализации вводят внутривенно кортикостероиды (0,5-1,0 мг/кг преднизолона через 3-4 ч). Одновременно осуществляют дегидратацию – внутривенно 40-80 мг фуросемида. Если угрожает асфиксия в связи с отеком гортани, делают трахеотомию. Отек мозговых оболочек и ствола мозга может вести к ущемлению продолговатого мозга, тогда дополнительно вводят 10-20 мл 25% раствора сернокислой магнезии медленно внутривенно и 100 мл 40% раствора глюкозы. При АО пищевого генеза проводят промывание желудка, назначают солевое слабительное.

В период ремиссии при аллергической Кр/АО в сочетании с другими проявлениями атопии проводят *специфическую алерговакцинацию*. Если алерген не обнаружен, применяют неспецифическую иммунотерапию *гистаглобулином, гистамином, алергоглобулином, курсы аутосеротерапии*.

Особая проблема – *лечение хронической псевдоаллергической рецидивирующей крапивницы*. При наличии ферментопатии и дисбактериоза рекомендована заместительная ферментотерапия (фестал, панзинорм, мезим) или антибактериальные препараты. Показано проведение пробной дегельминтизации.

Важна также санация очагов хронической инфекции (кариес зубов, хронический тонзиллит, холецистит и др.).

При хронической Кр эффективна комбинация антигистаминных препаратов с антисеротониновыми (фенкарол, циннаризин, ципрогептадин) и холинолитиками (белласпон, беллатаминал).

При хронических Кр необходима *седативная терапия, транквилизаторы, антидепрессанты*.

Для профилактики рецидивов Кр проводят *физиолечение* (иглорефлексо-терапия, радоновые и хвойно-валериановые ванны, электросон).

#### *Особенности лечения различных форм крапивницы*

##### *Холинергическая:*

- Гидроксизин (атаракс) 100мг/сут
- Дезлоратадин, фексофенадин
- М-холиноблокаторы

##### *Холодовая:*

- Ципрогептадин
- Циннаризин, гидроксизин, акривастин, кетотифен
- Внутривенные иммуноглобулины (при криоглобулинемии)
- Аутосеротерапия (забор крови проводят после охлаждения рук)
- Толерантность к холоду достигается путем повторных процедур постепенно нарастающего охлаждения (противопоказано при генерализованной реакции на холод).

##### *Дерматографическая:*

- Кетотифен
- PUVA-терапия (единичные сообщения об эффективности)

##### *Солнечная:*

- Солнцезащитные средства (индекс защиты SPF 50)
- PUVA-терапия 3 раза в неделю в течение 4-8 недель
- Хлорохин
- Циклоспорин А
- Плазмаферез

##### *Крапивница от давления и хр. идиопатическая крапивница:*

- ГКС в низких дозах
- Возможно использование НПВС монтелукаста, далсона, сульфасалазина, внутривенного иммуноглобулина.

##### *Папулезная:*

- Избегать контакта с насекомыми
- Местно ГКС

*Аквагенная:*

- Перед водными процедурами наносить на кожу вазелин, масла
- 1 раз в неделю принимать душ до появления сыпи

*Профилактика* Кр/АО направлена на предупреждение сенсibilизации к аллергенам, их элиминацию и лечение заболеваний, являющихся основой развития заболевания, что исключает рецидивы.

## Глава 12. Аллергический конъюнктивит

Аллергический конъюнктивит (АК) – аллергическое воспаление конъюнктивы глаза, обусловленное контактом с причинными аллергенами, сопровождающееся зудом век, слезотечением.

**МКБ-10:** Н10. Конъюнктивит; Н10.1; Острый атопический конъюнктивит; Н10.2 Другие острые конъюнктивиты; Н10.3 Острый конъюнктивит неугрожающий; Н10.4 Хронический конъюнктивит; Н10.9 Конъюнктивит неуточнённый.

АК чаще возникает в детском и юношеском возрасте. Нередко отмечается сочетание аллергического конъюнктивита и аллергического ринита.

Классификация АК по формам:

- *Круглогодичный АК* наблюдается при сенсибилизации к аллергенам домашней и библиотечной пыли, аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronissinus*, *D. farinae*, *D. microceras* и др.); эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аэроаллергенам (таракановые, чешуекрылые, прямокрылые, перепончатокрылые, ручейники); профессиональным аллергенам, аллергенам плесневых и дрожжевых грибов (*Alternaria spp.*, *Penicillium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cladosporium spp.*, *Candida spp.* и др.), пищевым продуктам, лекарственным средствам при их постоянном применении.
- *Сезонный АК* отмечают при сенсибилизации к пыльцевым аллергенам (поллиноз) и грибковым аллергенам.

По течению различают: фазы обострения и ремиссии.

По тяжести: легкое, средней степени тяжести, тяжелое течение.

**Патогенез и клиническая картина.** АК обусловлен преимущественно аллергической реакцией I типа (IgE-зависимая). Симптомы АК: слезотечение, ощущение песка или инородного тела в глазах, гиперемия конъюнктив, зуд, в ряде случаев отёк век.

**Диагностика.** Особенности аллергологического анамнеза у больных с АК:

- отягощен аллергологический анамнез.
- симптомы АК возникают при контакте с причинным аллергеном или проявляются постоянно с эпизодами ухудшения
- для выявления причинного аллергена больные с подозрением на АК должны вести дневник, в котором ежедневно регистрируются симптомы
- при сезонном пыльцевом АК в период цветения отмечается ухудшение состояния, особенно в сухую ветреную погоду, могут отмечаться аллергические реакции на косметические и лекарственные средства, содержащие экстракты растений, а также на пищевые продукты растительного происхождения.
- при сенсибилизации к грибковым антигенам обострение АК развивается в весенний и осенний периоды - время наиболее активного спорообразования, или симптомы наблюдаются круглогодично в регионах с теплым влажным климатом; возможно ухудшение состояния при контакте с прелым сеном и травой, во время пребывания в сырых, плохо проветриваемых помещениях,



а также при употреблении продуктов, при производстве которых применяют ферментацию (пиво, квас, дрожжевое тесто, сыр и др.).

- возможны обострения, связанные с размножением клещей домашней пыли, контактами с кошкой, собакой
- у больного с АК часто наблюдаются симптомы ринита, бронхиальной астмы и atopического дерматита.
- наблюдается положительный эффект элиминации и противоаллергической терапии.

*При физикальном обследовании* отмечают слезотечение, отёчность и гиперемии конъюнктив, иногда отёк век, лица, тёмные круги под глазами.

*При лабораторном исследовании* в период обострения возможна эозинофилия периферической крови, эозинофилия в мазках с конъюнктивы. При подозрении на инфекционный конъюнктивит проводят бактериологическое и вирусологическое исследования.

*Аллергологическое обследование* включает кожные тесты с аллергенами. При возникновении противоречий между данными анамнеза и кожными тестами проводят провокационные конъюнктивальные тесты с аллергенами, определение уровня специфических IgE-антител в сыворотке крови.

Дифференциальную диагностику АК проводят с аллергическим кератоконъюнктивитом, инфекционными формами конъюнктивита, блефароконъюнктивитом инфекционной природы, весенним конъюнктивитом (весенним катаром), сухим кератоконъюнктивитом, гигантским сосочковым кератоконъюнктивитом и конъюнктивитом при системных заболеваниях соединительной ткани.

*Аллергический кератоконъюнктивит* поражает оба глаза и часто возникает на фоне atopического дерматита. Помимо классических симптомов, характерных для АК больных беспокоит светобоязнь. При аллергологическом обследовании выявляют сенсibilизацию к аллергенам. При офтальмоскопии выявляют помутнение передней части хрусталика, бледность конъюнктивы, наличие желтовато-белых точек в области лимба. В течение 6 месяцев возможно формирование катаракты, у 8% пациентов происходят рубцовые изменения конъюнктив и роговицы, отслойка сетчатки, что приводит к ослаблению зрения.

*Весенний конъюнктивит (весенний катар)* регистрируют в возрасте от 4 до 20 лет, мальчики болеют в 3 раза чаще, чем девочки. Возникает в тёплое время года, выраженность симптомов коррелирует с активностью инсоляции. Характерно двустороннее поражение глаз, ведущий симптом - светобоязнь. При офтальмоскопии различают пальпебральную и лимбальную формы. Выявляют эозинофилию слезной жидкости и крови, повышенный уровень IgE в сыворотке крови. При тяжелом течении заболевания могут развиваться точечный кератит, помутнение и изъязвление роговицы.

*Сухой кератоконъюнктивит* чаще развивается у лиц пожилого и старческого возраста и может быть как самостоятельным заболеванием, так и проявлением других патологий, например синдрома Шёгрена.

*Гигантский сосочковый кератоконъюнктивит* нередко обусловлен ношением линз, а также может развиваться при синдроме Лайелла, при протезах глазных яблок.

**Лечение.** Немедикаментозное лечение направлено на исключение или максимальное ограничение контакта с причинно-значимыми аллергенами и неспецифическими раздражителями.

Медикаментозное лечение включает симптоматическую фармакотерапию в период обострения АК и противорецидивную терапию в период ремиссии.

При легкой степени тяжести АК применяют *стабилизаторы мембран тучных клеток* (топические и системные):

- кромоглициевую кислоту (глазные капли) по 1-2 капли 4% раствора 4-6 раз в сутки, но не более 3 мес.
- кетотифен по 1 мг дважды в сутки на протяжении до 3 месяцев и более.
- блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина в виде глазных капель: азеластин по одной - по 4 капли в каждый конъюнктивальный мешок два раза в сутки; дифенгидрамин по одной капле в каждый конъюнктивальный мешок 3-4 раза в сутки.

При необходимости лечение дополняют *системными блокаторами  $H_1$ -рецепторов гистамина 2-го поколения* (акривастин, дезлоратадин, фексофенадин, цетиризин и др.).

При тяжёлом течении АК возможно *парентеральное применение блокаторов  $H_1$ -рецепторов гистамина* (клемастина или хлоропирамина) в первые несколько суток с последующим переходом на приём внутрь.

При недостаточной эффективности лечения применяют *местные глюкокортикоиды* (противопоказаны при инфекционных заболеваниях глаз): преднизолон (глазная суспензия) по 1-2 капли три раза в сутки (в острых случаях - каждые 2-4 ч в течение 2 сут, с постепенной отменой), не более 1-2 нед; дексаметазон по 1-2 капли 0,1% раствора 3-4 раза в сутки, до нескольких недель; гидрокортизон (глазная мазь) 2-3 раза в сутки не более 2-3 нед.

Возможно применение *сосудосуживающих агонистов - альфа-адренорецепторов*: нафазолин по 1-2 капли 0,05% раствора в каждый конъюнктивальный мешок 1-3 раза в сутки.

При присоединении вторичной инфекции показано применение комплексных препаратов, включающих антибактериальные ЛС.

*Вне обострения АК* проводят *специфическую аллерговакцинацию* причинно-значимыми аллергенами или неспецифическую иммунотерапию (гистаглобулин, аутосеротерапия).

За 1-2 нед до предполагаемого обострения сезонного АК и в сезон цветения назначают местные и/или пероральные формы блокаторов  $H_1$ -рецепторов гистамина, стабилизаторы мембран тучных клеток.

### Глава 13. Инсектная аллергия

Инсектная аллергия возникает после повторных укусов, ужалений насекомыми на их яд, слюну, а также при контактах с частицами их тел.

Частота аллергии к яду перепончатокрылых среди населения составляет 0,8-5%. Причем чаще она встречается у мужчин молодого возраста и у детей. В США регистрируется в среднем 40 случаев смерти в год от анафилактических реакций на ужаления насекомыми. Особенно часты реакции на укусы пчел, ос, шмелей. Укусы кровососущих насекомых (вшей, клопов, блох) тоже вызывают аллергические реакции (на слюну). Бабочки, жуки, моль, тараканы и др. вызывают контактную и ингаляционную аллергию.

*Реакции на ужаления* по механизму бывают четырех типов: 1) токсические на пептиды и медиаторы, содержащиеся в яде; 2) аллергические, обусловленные гиперчувствительностью к главным его аллергенам; 3) псевдоаллергические, возникающие из-за либерации медиаторов под влиянием имеющихся в нем веществ; 4) смешанные, для которых характерно сочетание предыдущих. Гиперчувствительность возникает после предшествующих *повторных укусов* у лиц, имеющих предрасположенность к этим реакциям. Аллергические реакции обычно немедленные, *анафилактические I типа*. В сыворотке крови выявляются IgE-антитела, титр которых увеличивается после ужаления. Антитела класса IgG могут быть преципитирующими и вызывать синдром сывороточной болезни (*иммунокомплексные реакции*). В редких случаях на яд возникают *замедленные реакции*, проявляющиеся дерматитами.

**Клиника.** Нормальная реакция на укус пчелы характеризуется развитием токсической и частично псевдоаллергической реакции в виде умеренного отека и эритемы в месте укуса, которые обычно исчезают через 24-48 ч.

Ужаления несколькими десятками насекомых вызывают генерализованные *токсические реакции* в виде озноба, головных болей, тошноты, рвоты. Чем больше количество ужалений, тем сильнее токсические реакции, которые могут быть смертельными (укусы 200-500 насекомых), особенно при развитии гемолитического и неврологического синдромов. Последний иногда имеет замедленное начало и проявляется полиневритами, энцефалитами, менингитами. Эти атипичные реакции развиваются и на основе замедленной аллергии. Яд шершня вызывает сильную местную реакцию и гемолитический синдром.

*Анафилактические реакции* в виде шока развиваются на ужаление даже одним насекомым (50 мкг яда) и возникают быстро, в первые 30 мин. Частыми реакциями являются крапивницы и отек Квинке.

**Диагностика.** На основе *анамнеза* в большинстве случаев удастся установить связь между ужалением насекомым и развитием анафилактических реакций. Затруднения могут возникнуть при быстрой потере сознания. После укусов пчел обычно в коже остается жало.

Наряду с анамнезом и данными клинической симптоматики основой диагностики являются *кожные пробы и лабораторные тесты*. Кожные пробы с аллергенами яда высокочувствительны, но и достаточно опасны. Пробу *уколом* можно выполнять с концентрацией не более 100 мкг/мл яда. Внутрикожные

пробы ставят, начиная с дозы 0,000001 мкг/мл, так как у высокосенсибилизированных больных уже 0,01 мкг/мл яда может вызвать общие реакции. *Положительной* считают реакцию на дозу не более 0,1 мкг/мл. Однако возможно развитие генерализованных реакций при отрицательных кожных пробах. Результаты внутрикожных проб совпадают с четким анамнезом в 70-95% случаев. Кожные пробы ставят не ранее чем через 4 недели после аллергической реакции.

IgE-антитела чаще выявляются у больных с анафилактическими реакциями, тогда как у пчеловодов, подвергавшихся многократным ужалениям без анафилаксии, находили антитела класса IgG, которые оказались возможным использовать для пассивной иммунотерапии. Наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеют антитела класса IgE к главным аллергенам яда (фосфолипазе A<sub>2</sub>, гиалуронидазе и др.).

**Лечение.** При острых проявлениях анафилактической и токсической реакций проводится *неотложная терапия*. Если в коже остается жало, его необходимо удалить, не выдавливая из мешочка остатки яда. Выше места укуса на конечность накладывают жгут, а место ужаления обкалывают по 0,1-0,3 мл 0,1% раствора адреналина в общей дозе 0,5-0,6 мл. Вводят внутримышечно антигистаминные препараты, дают обильное питье. При тяжелых реакциях лечение проводится так же, как АШ. Применяют внутримышечно и (или) внутривенно ГК (преднизолон, дексазон и др.). При сердечно-сосудистом коллапсе – адреналин, норадреналин, мезатон для восстановления давления. В случае ургозы асфиксии на фоне бронхоспазма вводят внутривенно зуфиллин. Дезинтоксикационная терапия особенно показана при токсико-аллергических реакциях. У больных, перенесших тяжелые реакции, возможны поздние осложнения, поэтому их необходимо наблюдать и обследовать и только после нормализации показателей крови, мочи, кала и других выписывать из стационара.

Чтобы быстро оказать себе помощь, больные с такими реакциями должны быть обучены проведению срочной инъекции 0,3-0,5 мл 0,1% раствора адреналина в прямую мышцу бедра. Поэтому они всегда обязаны иметь при себе шприц и этот раствор. Прием перорально антигистаминных препаратов или изадрина под язык малэффективен, хотя и полезен.

В период ремиссии проводят *специфическую ИТ*, или, точнее, противоречивую иммунопрофилактику ядом насекомых, предупреждающую развитие анафилактических реакций. Основными *показаниями* для нее являются генерализованные тяжелые реакции на яд.

Доза 100 (иногда 200) мкг является *поддерживающей*, и ее вводят ежемесячно в течение 2-3 лет, а через 2-3 года – 1 раз в 6-8 недель. Эта доза (100 мкг) примерно в 2 раза превышает ту, которую получает больной во время ужаления.

Иммунотерапия ядом – наиболее эффективный метод снижения к нему гиперчувствительности, так как положительный результат наблюдался у 90% больных с системными реакциями.

Для *профилактики* ужалений насекомыми рекомендуется: 1) не носить одежду ярких расцветок и не пользоваться косметикой, запах которой возбуждает насекомых; 2) носить одежду и обувь, максимально покрывающие тело и

исключающие возможность ужаления; 3) не посещать мест скоплений и обитания жалящих насекомых; 4) провести дезинсекцию мест обитания насекомых вблизи дома; 5) применять репелленты фумигаторы.

С целью профилактики развития шока больному с инсектной аллергией всегда необходимо иметь при себе набор неотложной помощи (0,1% раствор (ампулу) адреналина, 2 ампулы преднизолона по 30 мг; 2 ампулы антигистаминных препаратов (клемастин или хлорпирамин), три одноразовых шприца). Больной должен иметь «Паспорт больного аллергическим заболеванием». При укусе, особенно если раньше были тяжелые реакции, необходимо сразу себе самому сделать инъекцию 0,3 мл 0,1% адреналина. Если инъекция невозможна, необходимо принять таблетку антигистаминного препарата и преднизолона. Жало немедленно удаляют ногтем или лезвием ножа и накладывают жгут выше места укуса.

## Контрольные тесты

Назовите правильный ответ (ответы в конце раздела)

### 1. Аллергия:

1. Специфическая повышенная иммунная вторичная реакция на антиген-аллерген
2. Повышенная реакция на HLA-антигены
3. Реакция, усиленная адъювантом
4. Иммунная реакция на воздействие нескольких антигенов и аллергенов
5. Все перечисленное

### 2. Немедленные аллергические реакции развиваются:

1. Через 30 мин после попадания в организм аллергена
2. Через 1 сутки после попадания в организм аллергена
3. Через сутки после укуса пчелы
4. Через 2-ое суток после инъекции лекарств
5. Любое время

### 3. Аллергические реакции I типа (IgE-зависимые) развиваются при взаимодействии аллергена с:

1. IgE-антителами, связанными базофилами
2. IgE-антителами, циркулирующими в крови
3. Комплексами IgE-антител и комплемента
4. Fc-фрагментами IgE-антител
5. Всеми перечисленными

### 4. При аллергических IgE-зависимых реакциях выделяются:

1. Антитела
2. Гистамин
3. H<sub>2</sub>-2
4. CD4
5. Все перечисленное

### 5. Анафилактические реакции это взаимодействие:

1. Т-лимфоцитов с антигенами
2. Макрофагов с бактериями
3. IgM-антител, связанных с базофилами, и аллергена
4. IgM-антител и антигенов
5. Все перечисленное

### 6. IgE-антитела к аллергену имеют специфические

1. Fc-фрагменты
2. Fab-фрагменты
3. Шарнирные участки
4. C-домены
5. Все перечисленное

### 7. IgE-антитела связываются с базофилами

1. Fab-фрагментами
2. Fc-фрагментами

3. Fc $\gamma$ -фрагментами
  4. Fc $\mu$ -фрагментами
  5. Всеми перечисленными
8. Цитотоксические аллергические реакции возникают при взаимодействии:
1. IgE-антител и антигена на клетках
  2. IgG антител с клеточно связанным антигеном и комплементом
  3. IgG антител и растворимым антигеном
  4. IgG антител и токсинов
  5. IgM антител с комплементом
9. Иммунокомплексные реакции характеризуются
1. Образованием комплекса IgE-антител и антигена
  2. Образованием комплекса IgG-антитела + антиген + комплемент
  3. Образованием комплекса В-лимфоцит + антиген
  4. Образованием комплекса макрофаг + антиген
  5. Все перечисленное
10. Повышенная чувствительность замедленного типа развивается через
1. Через 15 мин
  2. Через 2 часа
  3. Через 6 часов
  4. Через 48 часов
  5. Любое из перечисленного
11. Псевдоаллергические реакции это:
1. Неспецифическая повышенная медиаторная реакция на любой агент
  2. Реакция на любой комплекс «антиген-антитело»
  3. Индукция антигеном тяжелых реакций
  4. Реакция на стрессовые факторы
  5. Все перечисленное
12. IgE связывается с высокоаффинным рецептором на базофилах:
1. Fab-фрагментом
  2. Fab2-фрагментом
  3. Fc1-фрагментом
  4. Fc-фрагментом
  5. Fd и Fc-фрагментами
13. Перечислите основные группы неинфекционных аллергенов, которые используются для специфической аллергологической диагностики:
1. пылевые
  2. эпидермальные
  3. бытовые
  4. пищевые
  5. все перечисленные
14. Перечислите показания к аллергологическому обследованию:
1. желание больного
  - 2.отягощенный аллергоанамнез

3. клинические и лабораторные данные, указывающие на возможность аллергии

4. лейкоцитоз, лихорадка

5. боли в животе, поносы

**15. Кожные пробы считаются достоверными, если:**

1. тест-контроль, гистамин и аллергены дали положительную реакцию

2. тест-контроль, гистамин и аллергены дали отрицательную реакцию

3. тест-контроль и гистамин дали отрицательную реакцию

4. тест-контроль дал отрицательную, а гистамин - положительную реакцию

**16. Кожное тестирование аллергенами можно проводить:**

1. на фоне приема антигистаминных препаратов

2. в первый день после отмены антигистаминных препаратов

3. на второй день после отмены антигистаминных препаратов

4. через 3 дня и более после отмены антигистаминных препаратов

5. через 7 дней и более после отмены глюкокортикостероидов

**17. Скарификационная проба с небактериальными аллергенами считается резко положительной (+++), если имеется:**

1. волдырь диаметром 4 мм

2. волдырь диаметром 10 мм

3. волдырь диаметром 15-20 мм с псевдоподиями или зоной гиперемии

4. гиперемия диаметром 1 см

**18. Провокационные тесты с аллергенами можно проводить:**

1. в фазу ремиссии аллергического заболевания

2. в любое время

3. проводить не следует

4. на фоне ОРВИ

5. при обострении аллергического заболевания

**19. Для оценки обратимости бронхиальной обструкции при бронхиальной астме следует применить:**

1. бронхоскопию

2. ингаляционный тест с гистамином

3. ингаляционный тест с сальбутамолом

4. рентгеноскопию грудной клетки

5. пикфлоуметрию

**20. Аллергологический анамнез позволяет:**

1. установить давность заболевания

2. отменить препараты

3. не играет роли

4. имеет значение при некоторых заболеваниях

5. является этапом диагностики аллергии

**21. Принципы лечения аллергических заболеваний:**

1. Устранение аллергена из организма

2. Использование средств, неспецифически подавляющих иммунные реакции



3. Иммуносупрессорная терапия
  4. Специфическая иммунотерапия
  5. Все перечисленное верно
22. С чего начинается лечение аллергических заболеваний?
1. антигистаминные препараты
  2. кортикостероидные гормоны
  3. противовоспалительные (мембраностабилизирующие) средства
  4. элиминация причинных аллергенов
  5. ингибиторы протеаз (контрикал и др.)
23. Что подразумевается под специфической алерговакцинацией?
1. лечение антигистаминными препаратами
  2. лечение гистаглобулином
  3. введение специфического аллергена в постепенно возрастающей дозе
  4. прием глюкокортикостероидов
  5. все перечисленное
24. Показания к применению специфической иммунотерапии аллергенами:
1. наличие аллергического заболевания
  2. тяжелое течение заболевания
  3. стадия ремиссии основного заболевания
  4. невозможность элиминации аллергена
25. Какова тактика назначения антигистаминных препаратов I-го поколения при аллергии?
1. систематически длительное время
  2. курсами по 3-4 дня с перерывами 5-7 дней
  3. производить периодически замену через 7-10 дней одного противогистаминного препарата другим
  4. комбинация с антибиотиками 2 недели
26. Блокатором H<sub>2</sub>-гистаминовых новых рецепторов является:
1. тимекролимус
  2. супрастин
  3. титольфен
  4. фексофенадин
  5. ранитидин
27. Для лечения пищевой аллергии применяется:
1. элиминация пищевых аллергенов
  2. антигистаминные
  3. глюкокортикостероиды
  4. ничего из перечисленного
28. Мембраностабилизирующие действие оказывает:
1. бикарфен
  2. перитол
  3. димедрол
  4. кетотифен
  5. эриус
29. Монтедукаст используется в форме:

1. таблеток
2. сиропа
3. капли для носа
4. аэрозоля для ингаляций
5. капли для глаз

**30. Показанием для применения антилейкотриеновых препаратов является наличие:**

1. астматического состояния
2. приступа удушья
3. крапивницы
4. бронхиальной астмы с клиническими проявлениями
5. отека Квинке

**31. Укажите основные механизмы действия глюкокортикоидов при аллергических заболеваниях:**

1. противовоспалительное
2. иммуномодулирующее
3. антимаediatorное
4. все перечисленные

**32. Какой способ применения кортикостероидов при локализованных аллергических заболеваниях наиболее целесообразен?**

1. местное применение (интраназально, ингаляционно, накожно)
2. внутривенно
3. подкожно
4. перорально
5. внутримышечно

**33. Назовите причины лекарственной аллергии:**

1. Длительное, повторными курсами применение лекарств
2. Применение инъекций депо-препаратов
3. Полипрогмазия
4. Генетическая предрасположенность к аллергии
5. Все перечисленное

**34. В развитии аллергии на лекарства участвуют:**

1. IgE-зависимые реакции
2. IgG-зависимые реакции
3. Т-клеточные
4. Гранулоцитарные аллергенспецифические
5. Все перечисленные

**35. Псевдоаллергия вызывается всеми, кроме:**

1. НПВП
2. Местными анестетиками
3. Рентгеноконтрастными веществами
4. Плазмозамещающими растворами
5. Антисыворотками

**36. Перекрестные аллергические реакции на лекарства возникают из-за:**

1. Повышенной чувствительности к химическим веществам, имеющим общую структуру
  2. Подкожного введения препарата
  3. Одновременного введения более 2-х препаратов
  4. Введения больших доз
  5. Всего перечисленного
- 37. Аллергенными препаратами не являются:**
1. Все антибиотики
  2. Местные анестетики
  3. Сульфаниламиды
  4. Добавки, консерванты
  5. Ничего из перечисленного
- 38. Аллергия на латекс не наблюдается при:**
1. Применении перчаток из каучука
  2. Использовании катеторов, дренажных трубок
  3. Употреблении бананов, киви, инжира, авокадо
  4. Употреблении томатного и березового сока
  5. Наблюдается при всем перечисленном
- 39. Клиническими проявлениями лекарственной аллергии не бывают:**
1. Кожные сыпи при инфекциях
  2. Инфаркт миокарда
  3. Панкреатиты
  4. Гепатиты
  5. Гломерулонефриты
  6. Все перечисленное
- 40. Для профилактики поствакцинальных реакций у аллергиков необходимо:**
1. Не вакцинировать аллергиков
  2. Предварительно провести алергообследование (лабораторные и кожные тесты) с данной вакциной и куриным белком
  3. Назначить диету
  4. Предварительно ввести и глюкокортикостероиды
  5. Вводить вакцину малыми дозами
- 41. Для профилактики ЛА у больных необходимо:**
1. Выяснить переносимость лекарств и наличие аллергии
  2. Сделать лабораторное и кожное (оральное) тестирование при необходимости
  3. Заменить препарат другим, отличающимся по структуре
  4. При высокой степени риска предварительно ввести антигистаминные и глюкокортикостероиды
  5. Все перечисленное
- 42. Высыпания на коже и эозинофилия указывают на возможное наличие:**
1. Паразитарных инвазий
  2. Аутоиммунных заболеваний
  3. Лекарственной аллергии
  4. Инфекций

5. Паранеопластических процессов
  6. Всего перечисленного
- 43. Лабораторное обследование больного на ЛА необходимо при:**
1. Наличии в анамнезе шока на неизвестный препарат
  2. Аллергических поражениях кожи и необходимости применения потенциально аллергенных препаратов
  3. Подозрениях на висцеральные формы ЛА
  4. Неясных случаях для диагностики
  5. Всем перечисленном
- 44. При лабораторной диагностике ЛА выявляют все, кроме:**
1. Антител в крови
  2. Антител, связанных с лейкоцитами
  3. Антител, связанных с коллагеном
  4. Сенсibilизации лимфоцитов к препаратам
- 45. Для внутрикожных проб у больных с ЛА необходимо применять:**
1. Препарат в терапевтической концентрации
  2. Препарат, имеющий рН < 6,0 или > 8,0
  3. Вводить внутрикожно больше 0,2 мл
  4. Оценку результата через 10 мин без сравнения с контролем
  5. Ничего из перечисленного
- 46. Для купирования проявлений (крапивницы, дерматита и др.) при ЛА необходимо:**
1. Ввести внутривенно раствор глюкозы
  2. Назначить перорально глюконат кальция
  3. Провести десенсибилизацию
  4. Ввести антигистаминный препарат в/м и преднизолон
  5. Вызвать аллерголога
- 47. При тяжелых проявлениях ЛА не применяют:**
1. Высокие дозы кортикостероидов
  2. Отмену ранее использовавшихся препаратов
  3. Витамины
  4. Дезинтоксикационную терапию
- 48. Пищевая аллергия не развивается на:**
1. Яйцо
  2. Рыбу
  3. Крупу
  4. Молоко
  5. Все перечисленное
- 49. К развитию пищевой аллергии у детей предрасполагают:**
1. генетическая предрасположенность к атопии
  2. искусственное вскармливание
  3. недостаточность ферментных систем желудочно-кишечного тракта
  4. дефицит (физиологический) IgA
  5. все перечисленное
- 50. При пищевой аллергии наблюдается тип реакции:**

1. Т-зависимый
2. цитотоксический
3. иммунокомплексный
4. IgE-обусловленный
5. любой из перечисленных

**51. К пищевой аллергии относятся следующие реакции:**

1. на пищевые продукты, содержащие много гистамина
2. на пищевые продукты, содержащие много тирамина, фенилэтиламина, серотонина
3. на пищевые продукты, вызывающие специфическое IgE-обусловленные
4. ничего из перечисленного

**52. Псевдоаллергические реакции на пищу отличаются от пищевой аллергии:**

1. клиническими проявлениями
2. механизмом развития
3. пищевыми продуктами, вызывающими реакцию
4. медиаторами, вызывающими клинические проявления
5. скоростью появления клинических симптомов

**53. Пищевыми продуктами, содержащими много гистамина, являются:**

1. ферментированные продукты
2. томаты
3. шпинат
4. клубника
5. все перечисленное

**54. Наиболее типичными клиническими проявлениями пищевой аллергии являются:**

1. поражение пищеварительного тракта и кожные проявления
2. поражение пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы
3. кожные проявления и мигреноподобные головные боли
4. поражение ЛОР-органов и органов дыхания
5. три клинических синдрома: гастроинтестинальный, кожный и респираторный

**55. С какими заболеваниями наиболее часто приходится дифференцировать пищевую аллергию на молоко?**

1. язвенная болезнь желудка
2. хронический дуоденит
3. ферментопатия (дефицит лактазы)
4. энтериты
5. астено-невротический синдром

**56. Какие продукты следует исключать из диеты при грибковой аллергии?**

1. цитрусовые
2. молоко
3. кефир
4. рыба

5. дрожжевое тесто

**57. Перекрестно-реагирующими продуктами у лиц с респираторной аллергией к непатогенным плесневым грибам могут быть:**

1. кисломолочные продукты и сыр
2. дрожжевое тесто
3. старые овощи и фрукты
4. свежие фрукты и овощи
5. лесные орехи

**58. При поллинозе и перекрестной пищевой аллергии к пыльце деревьев из питания следует исключить:**

1. манную кашу
2. подсолнечную халву
3. березовый сок
4. морковь
5. гречневую кашу

**59. У больного пищевая аллергия на яйцо с клиникой крапивницы и отека Квинке, что необходимо исключить из диеты?**

1. яйца свежие
2. яичный белок
3. торты, пирожные, мороженое
4. острые и соленые блюда
5. все перечисленное

**60. У больного непереносимость аспирина и пищевого красителя тартразина. Ему противопоказана:**

1. жевательная резинка
2. буженина
3. напиток Фанта
4. карамель
5. все перечисленное

**61. Терапия пищевой аллергии в период обострения включает:**

1. удаление аллергена путем промывания желудка и кишечника
2. антигистаминные / кортикостероиды
3. назначение антибиотиков
4. проведение специфической иммунотерапии
5. проведение неспецифической иммунотерапии

**62. Какой вид аллергенов наиболее часто вызывает аллергическую форму бронхиальной астмы?**

1. пыльцевые
2. латексные
3. пищевые
4. бытовые / эпидермальные
5. лекарственные

**63. Бронхиальную астму от других форм обструктивных легочных заболеваний отличает:**

1. эозинофильные

2. гиперактивность дыхательных путей
3. гиперсекреция слизи
4. обратимость бронхиальной обструкции
5. все перечисленное

**64. Какими механизмами обусловлен приступ бронхиальной астмы?**

1. спазмом гладкой мускулатуры мелких бронхов
2. отеком слизистой оболочки мелких бронхов
3. обтурацией мелких и средних бронхов секретом бронхиальных слизистых желез
4. все вышеперечисленное

**65. Перечислите заболевания, при которых часто встречается аллергия к домашней пыли:**

1. эмфизема легких
2. хроническая обструктивная болезнь легких
3. бронхиальная астма
4. круглогодичный аллергический ринит

**66. Основным аллергическим началом домашней пыли являются:**

1. микроорганизмы
2. споры плесневых грибов
3. библиотечная пыль
4. клещ домашней пыли
5. пыльца домашних растений

**67. Укажите неспецифические триггеры бронхиальной астмы:**

1. курение, дымы, смог
2. сульфиты, окислы серы, озон
3. нервно-психические факторы
4. продукты сгорания дизельного топлива
5. все перечисленные факторы

**68. При атопической бронхиальной астме кожные аллергические пробы следует оценивать через:**

1. 4-6 часов
2. 10-20 минут и 4-6 часов
3. 12-24 часа
4. 10-20 минут
5. 48 часов

**69. Какие признаки указывают на атопическую форму бронхиальной астмы?**

1. отягощенная наследственность по аллергии
2. связь приступов с определенным аллергеном
3. эозинофилия крови и мокроты
4. выявленная сенсibilизация к определенному аллергену
5. все перечисленные

**70. Для оценки неспецифической бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме проводят провокационные ингаляционные тесты:**

1. с гистамином

2. с лейкотриенами
3. с метахолином
4. с фенотеролом
5. с аллергеном

**71. При приступе бронхиальной астмы в первую очередь назначают:**

1. ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты
2. ингаляционные кортикостероиды
3. внутривенно хлористый кальций
4. антигистаминные
5. холинолитики

**72. При усилении обструкции преимущественно в ночное время предпочтительнее использовать:**

1. атровент
2. сальбутамол
3. сальметерол
4. теофиллин
5. фенотерол

**73. Определите критерии назначения ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме:**

1. лейкоцитоз, лихорадка
2. кашель с мокротой
3. эозинофилия крови
4. ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия более 2 дней в неделю

**74. При тяжелом приступе бронхиальной астмы в первую очередь назначают:**

1. ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия с помощью небулайзеров
2. ингаляционные кортикостероиды
3. ингаляции атровента
4. антигистаминные
5. внутривенно кортикостероиды

**75. Какие из перечисленных препаратов не назначают при обострении бронхиальной астмы?**

1. ингаляционные кортикостероиды
2. седативные препараты
3. пролонгированные формы теофиллинов
4. пролонгированные формы  $\beta_2$ -агонистов
5. антигистаминные

**76. При аллергической бронхиальной астме противопоказаны:**

1. пенициллин
2. преднизолон
3. фенотерол
4.  $\beta$ -адреноблокаторы
5. иpratропия бромид

**77. Эозинофилия крови бывает при:**



1. атопической астме
2. лекарственной аллергии
3. паразитарных инвазиях
4. эозинофильных инфильтратах легких
5. всех перечисленных болезнях

**78. Для атопической формы бронхиальной астмы легкого эпизодического течения характерны:**

1. хроническая легочная недостаточность
2. неполные ремиссии вне контакта с аллергеном
3. полные ремиссии вне контакта с аллергеном
4. эмфизема легких
5. все перечисленные состояния

**79. Системные побочные эффекты пероральных глюкокортикостероидов:**

1. остеопороз
2. стероидный диабет
3. язвенно-эрозивное действие
4. синдром Иценко-Кушинга
5. все перечисленное

**80. Среди перечисленных ингаляционных глюкокортикостероидов наименьшей общей биодоступностью обладает:**

1. беклометазона дипропионат
2. флунизолид
3. мометазон фураат
4. флутиказон пропионат
5. триамцинолона ацетонид

**81. Бронхолитическое действие сальметерола:**

1. начинается в течение 1-й минуты после ингаляции и продолжается 4-6 часов
2. начинается в течение первых 30 минут после ингаляции и продолжается в течение 12 часов
3. начинается в течение первого часа
4. начинается в конце первой недели лечения
5. продолжается сутки

**82. У больного рецидивирующий полипоз носа. С целью профилактики лекарственной непереносимости ему необходимо исключить прием:**

1. сульфаниламидов
2. препаратов тетрациклинового ряда
3. противогрибковых препаратов
4. ацетилсалициловой кислоты
5. местных анестетиков

**83. Для обструктивных нарушений внешнего дыхания характерно снижение:**

1. объема форсированного выдоха за первую секунду
2. жизненной емкости легких
3. пиковой скорости выдоха

4. минутного объема дыхания

5. дыхательного объема

**84. Какой лекарственный препарат является наиболее частым этиологическим фактором анафилактического шока?**

1. стрептоцид

2. новокаин

3. аспирин

4. тетрациклин

5. пенициллин

**85. Чаще всего анафилактикоидный шок вызывает:**

1. физиологический раствор

2. кофеин

3. кровезамещающие растворы

4. преднизолон

5. пенициллин

**86. Чаще всего анафилактический шок развивается (особенно у детей) после употребления:**

1. моркови

2. капусты

3. репы

4. молока

5. сельдерея

**87. Чаще всего анафилактикоидный шок развивается при воздействии:**

1. ультрафиолетовых лучей

2. холода

3. тепла

4. инфракрасных лучей

5. давления

**88. Для абдоминального варианта течения анафилактического шока характерно:**

1. острая дыхательная недостаточность

2. острая сердечная недостаточность

3. наличие симптомов отека мозга

4. наличие симптомов «острого живота»

5. приступ удушья

**89. Для церебрального варианта течения анафилактического шока характерно:**

1. острая дыхательная недостаточность

2. острая сердечная недостаточность

3. наличие симптомов отека мозга

4. наличие симптомов «острого живота»

5. приступ удушья

**90. Какой лекарственный препарат необходимо ввести первым при анафилактическом шоке?**

1. преднизолон

2. антибиотик
3. адреналин
4. строфантин
5. кофеин

**91. При анафилактическом шоке наиболее целесообразно вводить адреналин:**

1. внутривенно
2. внутрикожно
3. внутримышечно
4. подкожно
5. перорально

**92. Для клиники анафилактического шока характерно:**

1. низкое артериальное давление
2. пульс слабого наполнения
3. глухие тоны сердца
4. высокое артериальное давление
5. ясные тоны сердца

**93. Для анафилактического шока средней тяжести течения характерно:**

1. наличие короткого продромального периода
2. отсутствие продромального периода
3. обморок
4. нормальное артериальное давление
5. высокое артериальное давление

**94. Мероприятия, проводимые при лечении анафилактического шока начинаются с:**

1. оказания немедленно медицинской помощи на месте
2. транспортировки больного в медицинское учреждение
3. введения антибиотиков
4. вызова специализированной бригады скорой помощи
5. промывания желудка

**95. Интенсивная терапия при анафилактическом шоке заключается в применении:**

1. адреналина, кровозаменителей в/в
2. антигистаминных препаратов
3. иммунодепрессантов
4. пенициллиназы
5. новокаина

**96. У больного в анамнезе анафилактический шок на неизвестный антибиотик. Ваша тактика при необходимости назначения ему антибиотика:**

1. ввести антибиотик по методу Безредко
2. провести лабораторное тестирование с антибиотиками
3. предварительно ввести адреналин
4. назначить ранее не применявшийся препарат
5. поставить кожные пробы с препаратами резерва

**97. К мерам профилактики лекарственного анафилактического шока относятся:**

1. тщательный сбор аллергологического анамнеза
2. правильное оформление медицинской документации
3. полная элиминация аллергена
4. назначение антилейкотриеновых препаратов
5. профилактическое назначение иммунодепрессантов

**98. Первичная манифестация атопического дерматита наблюдается:**

1. только на первом году жизни ребенка
2. в детстве и юношестве
3. в среднем возрасте
4. в пожилом возрасте
5. в любом возрасте

**99. При атопическом дерматите наиболее часто встречается повышение уровня:**

1. IgA
2. IgE
3. лейкотриенов
4. комплемента
5. числа Т-лимфоцитов

**100. Аллергенами, вызывающими обострение атопического дерматита часто являются:**

1. пищевые
2. клещ домашней пыли
3. шерсть и эпидермис домашних животных
4. золотистый стафилококк
5. все перечисленное

**101. Ведущим дерматологическим синдромом при атопическом дерматите является:**

1. гнойные высыпания
2. уртикарные высыпания
3. синдром экземы
4. лихенификация
5. чесотка

**102. Атопический синдром это:**

1. сочетание поражения почек и желудка при аллергии
2. аутоиммунное поражение печени и почек
3. сочетание бронхита и холецистита
4. сочетание бронхиальной астмы и атопического дерматита

**103. Обследование при атопическом дерматите включает:**

1. кожные пробы с аллергенами
2. определение специфических IgE антител
3. общий анализ крови
4. все перечисленное

**104. Местная терапия atopического дерматита заключается в применении:**

1. топических кортикостероидов
2. нестероидных противовоспалительных мазей
3. антибактериальных и противогрибковых мазей
4. мазей, улучшающих трофику и микроциркуляцию кожи
5. всего перечисленного

**105. Основу системной терапии тяжелого atopического дерматита составляют:**

1. седативные препараты
2. препараты, корригирующие деятельность желудочно-кишечного тракта
3. пробиотики
4. антигистаминные препараты
5. системные глюкокортикостероиды

**106. Больных atopическим дерматитом можно вакцинировать:**

1. по жизненным показаниям
2. при наличии ограниченных кожных поражений
3. ни в каких случаях
4. в фазу ремиссии
5. когда угодно

**107. К основным этиологическим факторам сезонного аллергического ринита относятся:**

1. эпидермис животных
2. лекарственные препараты
3. домашняя пыль и клещи домашней пыли
4. пыльца растений
5. инфекционные аллергены

**108. В основе развития аллергического ринита:**

1. аллергическая реакция III типа
2. аллергическая реакция II типа
3. аллергическая реакция I типа
4. механизм аллергического ринита не иммунный
5. токсическая реакция

**109. Аллергический ринит не может быть:**

1. сезонным
2. интермиттирующим
3. персистирующим
4. спонтанным
5. круглогодичным

**110. К основным симптомам аллергического ринита относятся:**

1. зуд в носу
2. чихание
3. слизистое отделяемое из носа
4. нарушение носового дыхания

5. все перечисленное

**111. К специфической диагностике аллергического ринита относится:**

1. аллергологический анамнез
2. кожные пробы с аллергенами
3. провокационные пробы
4. ИФА
5. все перечисленное

**112. Препаратами выбора при круглогодичном аллергическом рините тяжелого течения являются:**

1. кромогликат натрия
2. иммунодепрессанты
3. местные бета-адреномиметики
4. комбинированные препараты (системные антигистаминные препараты +  $\alpha$ -адреномиметики)
5. интраназальные глюкокортикостероиды

**113. Для лечения аллергического ринита используются:**

1. антигистаминные препараты
2. глюкокортикостероиды
3. кромогликат натрия
4. препараты аллергенов
5. все перечисленное

**114. Чаще других поллинозы вызывает пыльца:**

1. насекомоопыляемых растений
2. перекрестноопыляемых растений
3. ветроопыляемых растений
4. искусственно опыляемых растений
5. самоопыляемых растений

**115. Какие растения являются продуцентом наиболее аллергенной пыльцы?**

1. томаты
2. крапива
3. тимофеевка
4. ревень
5. ромашка

**116. Главным медиатором, формирующим аллергическое воспаление на слизистых оболочках носоглотки при поллинозах, является:**

1. серотонин
2. ацетилхолин
3. гистамин
4. полипептиды
5. лейкотриены

**117. При аллергии к пыльце березы, ольхи, орешника обострение чаще всего бывает в:**

1. июне-июле
2. апреле-мае
3. августе-сентябре

4. октябре-ноябре

**118. При пыльцевой бронхиальной астме после полной элиминации аллергена:**

1. все функциональные показатели полностью нормализуются
2. сохраняется кашель
3. сохраняется выраженный бронхоспазм в течение полугода
4. сохраняется нарушение вентиляции по обструктивному и рестриктивному типу
5. сохраняется нарушение вентиляции по рестриктивному типу

**119. Пыльцевая бронхиальная астма чаще всего сочетается с:**

1. аллергическим отитом
2. аллергическим ринитом, конъюнктивитом
3. аллергическим гастритом
4. мигренью
5. аллергическим миокардитом

**120. Кожные аллергические пробы при поллинозе рекомендуется делать:**

1. в сезон полликации растений при обострении заболевания
2. через 3 дня после окончания сезона полликации
3. вне сезона полликации во время ремиссии заболевания
4. независимо от времени года и состояния больного
5. на фоне приема антигистаминных препаратов

**121. Кожное тестирование больного поллинозом следует начинать:**

1. с капельной кожной пробы
2. со скарификационной кожной пробы
3. с внутрикожной пробы
4. с ингаляции аллергена
5. с patch-теста

**122. Диагноз поллиноза подтверждают:**

1. при совпадении анамнестических и клинических данных с результатами кожных проб
2. независимо от результатов кожных проб
3. при несовпадении анамнестических данных с результатами кожных проб
4. при отрицательных скарификационных и положительных внутрикожных пробах
5. только при положительном анамнезе

**123. Специфическая терапия при поллинозах действует на:**

1. иммунологическую стадию патогенеза
2. патохимическую стадию патогенеза
3. период сенсibilизации
4. патофизиологическую стадию патогенеза
5. все стадии патогенеза

**124. В патогенезе острой аллергической крапивницы и отека Квинке ведущую роль играют:**

1. IgE

2. макрофаги
  3. Т-зависимые механизмы
  4. неспецифические факторы
  5. дефекты системы комплемента
- 125. Первичные кожные элементы при крапивнице представлены:**
1. папулами
  2. эритемой
  3. везикулами
  4. узелками
  5. волдырями
- 126. Первичные кожные элементы при крапивнице локализуются:**
1. в эпидермисе
  2. в подкожной клетчатке
  3. в периваскулярной области
  4. в эпидермисе и дерме
  5. повсеместно
- 127. Регрессия первичных кожных элементов при крапивнице происходит в течение:**
1. 7 дней
  2. 10 дней
  3. от 7 до 10 дней
  4. от нескольких часов до суток
  5. несколько минут
- 128. После исчезновения первичных кожных элементов при крапивнице остается:**
1. некроз
  2. отсутствие изменений
  3. шелушение
  4. гипопигментация
  5. отек
- 129. Регрессия аллергического отека Квинке происходит в течение:**
1. от нескольких часов до суток
  2. 7-10 дней
  3. 5 дней
  4. от 5 до 10 дней
  5. в течение 2 недель
- 130. Аллергический отек Квинке развивается:**
1. на холод
  2. после физических усилий
  3. на аллергены
  4. на дым, смог
  5. на все перечисленное
- 131. Наследственный ангионевротический отек обусловлен:**
1. сенсибилизацией неинфекционными аллергенами
  2. неспецифическими факторами



3. аутоаллергией
  4. генетическими дефектами ингибитора комплемента
  5. инфекцией
- 132. При наследственном ангионевротическом отеке дефекты связаны с:**
1. четвертым фактором системы комплемента
  2. третьим фактором системы комплемента
  3. ингибитором первого фактора системы комплемента
  4. первым фактором системы комплемента
  5. вторым фактором системы комплемента
- 133. Высокая эозинофилия крови наиболее характерна для крапивницы, вызванной:**
1. аллергией к домашней пыли
  2. пищевой аллергией
  3. очагами хронической инфекции
  4. глистной инвазией
  5. пыльцевой аллергией
- 134. Дермографическая крапивница вызывается:**
1. иммунными механизмами с участием IgE
  2. иммунными механизмами с участием IgG
  3. неспецифическим освобождением лейкотриенов
  4. неспецифическим освобождением ацетилхолина
  5. неспецифическим освобождением всех медиаторов
- 135. При выраженном дермографизме кожи кожные пробы целесообразно делать:**
1. на руке
  2. на спине
  3. не делать вообще
  4. на животе
  5. на фоне приема антигистаминных препаратов
- 136. При каком виде крапивницы наблюдается белый дермографизм?**
1. холинэргическая
  2. психогенная
  3. аллергическая
  4. механическая
  5. эндогенная
- 137. Наиболее часто хроническая крапивница сопровождается заболеваниями:**
1. сердечно-сосудистой системы
  2. верхних и нижних дыхательных путей
  3. желудочно-кишечного тракта
  4. опорно-двигательного аппарата
  5. сосудов мозга
- 138. Глюкокортикостероиды рекомендуется использовать для лечения:**
1. аллергической крапивницы
  2. крапивницы на фоне инфекции
  3. крапивницы на фоне глистной инвазии

- 4.аллергического отека Квинке
- 139. Срочное введение плазмы рекомендуется при:**
1. острой крапивнице
  2. острой крапивнице и отеке Квинке лекарственного происхождения
  3. наследственном ангионевротическом отеке
  4. хронической крапивнице
  5. аллергическом отеке Квинке
- 140. У больного не исчезла крапивница после введения хлоропирамина. Что следует назначить?**
1. дифенгидрамин
  2. пенициллин
  3. адреналин 0,1%-0,5мл внутримышечно
  4. преднизолон 90 мг парентерально
  5. все перечисленное
- 141. К основным этиологическим факторам круглогодичного аллергического конъюнктивита относятся:**
1. латекс
  2. лекарственные препараты
  3. домашняя пыль и клещи домашней пыли
  4. пыльца растений
  5. инфекционные аллергены
- 142. К основным симптомам аллергического конъюнктивита относятся:**
1. зуд конъюнктивы
  2. слезотечение
  3. гнойное отделяемое из глаз
  4. сухость конъюнктивы
- 143. Для лечения аллергического конъюнктивита используются:**
1. антигистаминные препараты
  2. глюкокортикостероидные гормоны
  3. кромогликат натрия
  4. препараты аллергенов
  5. все перечисленное
- 144. Механизм действия кромогликата натрия:**
1. антифосфодиэстеразная активность
  2. антифосфолипазная активность
  3. анти-ФАТ активность
  4. стабилизация мембран клеток аллергического воспаления
  5. блокада H1-рецепторов
- 145. Наиболее выраженным противоаллергическим действием обладает:**
1. недокромил натрия
  2. флютиказона пропионат
  3. ранитидин
  4. фенистил
  5. хлористый кальций

**146. Укусы каких насекомых наиболее часто вызывают инсектный анафилактический шок?**

1. комары
2. москиты
3. пчелы
4. осы

**147. Меры профилактики инсектного анафилактического шока:**

1. обучение больного методам самопомощи (инъекции адреналина, преднизолона)
2. применение антигистаминных препаратов
3. смазывание кожи кремами
4. специфическая иммунотерапия ядом
5. все перечисленное

## Ответы

1. 1	31. 4	61. 2	91. 1	121. 2
2. 1	32. 1	62. 4	92. 1	122. 1
3. 1	33. 5	63. 5	93. 1	123. 5
4. 2	34. 5	64. 4	94. 1	124. 1
5. 3	35. 5	65. 3, 4	95. 1	125. 5
6. 2	36. 1	66. 2, 4	96. 2, 5	126. 1
7. 2	37. 5	67. 5	97. 1	127. 4
8. 2	38. 5	68. 2	98. 2	128. 3, 4
9. 2	39. 1	69. 5	99. 2	129. 1
10. 4	40. 2	70. 1, 3	100. 5	130. 3
11. 1	41. 5	71. 1	101. 3, 4	131. 4
12. 4	42. 6	72. 3	102. 4	132. 3
13. 5	43. 5	73. 4	103. 5	133. 4
14. 2,3	44. 3	74. 1	104. 5	134. 5
15. 4	45. 1	75. 2	105. 5	135. 1
16. 4, 5	46. 4, 5	76. 1, 4	106. 4	136. 1
17. 4	47. 3	77. 5	107. 4	137. 3
18. 1	48. 5	78. 3	108. 3	138. 1
19. 3	49. 5	79. 4	109. 4	139. 3
20. 5	50. 5	80. 5	110. 5	140. 4
21. 5	51. 3	81. 2	111. 5	141. 3
22. 4	52. 2	82. 4	112. 5	142. 1, 2
23. 3	53. 5	83. 1, 3	113. 5	143. 5
24. 4	54. 5	84. 5	114. 3	144. 4
25. 3	55. 3	85. 5	115. 3	145. 2
26. 5	56. 3, 5	86. 4	116. 3	146. 3, 4
27. 5	57. 2, 3	87. 2	117. 2	147. 4
28. 4	58. 2, 3	88. 4	118. 1	
29. 1	59. 5	89. 3	119. 2	
30. 4	60. 5	90. 3	120. 3	

## Литература

1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия. М., 2006.
2. Бурместер Г.Р. и др. Наглядная иммунология. М. 2007, 187 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Изд. «Атмосфера», 2007. – 104 с.
4. Гушин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение. – М., Фармарус Принт, 2003, 328 с.
5. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения / Под ред. Р.М. Хаитова. М., 2001, 105 с.
6. Караулов А.В. (ред.). Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. - 651 с.
7. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2002, 272 с.
8. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 137 с.
9. Лечение аллергических болезней у детей / Под ред. И.И. Балаболкина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008, 352 с.
10. Лолор Г., Фишер П., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология – М., Практика, 2000, 784 с.
11. Неотложная терапия и профилактика аллергических заболеваний. / Под редакцией Д.К. Новикова. Витебск, 2008, 354 с.
12. Новиков Д.К. (ред.) Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей. М.: «МИА», 2006, 353 с.
13. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. – Мн.: Вышэйшая школа, 1991–511 с.
14. Новиков Д.К. Медицинская иммунология, Мн., «Вышэйшая школа», 2005, 301 с.
15. Новиков Д.К. Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология, М, 2009, 347 с.
16. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. Иммунокоррекция, иммунотерапия, иммунореабилитация, Витебск 2006, 98 с.
17. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Э.А. Бронхиальная астма у взрослых и детей. – Москва-Витебск: Изд-во «Медицина», 1998, 186 с.
18. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. М.: Национальная академия микологии, 2001, 330 с.
19. Новиков П.Д. Иммуноаллергодиагностика, ВГМУ, 2006, 293 с.
20. Патерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберггер А. Аллергические болезни (диагностика и лечение). Пер. с англ. – М., Медицина, 1997.
21. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. Ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. – М.: Литература, 2007. – 504 с.
22. Рёкен М., Гревверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергология. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 238 с.
23. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. Мн., 2000.

24. Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы: пересмотр 2006 г. – Мн.: ДокторДизайн, 2006. – 76 с.
25. Федорович С.В., Жарин В.А. Пищевая аллергия. – Мн.: Харвест, 2007, 352 с.
26. Хаитов Р. М. Иммунология. М.: 2009, 430 с.
27. Хаитов Р.М. и др. Клиническая аллергология, 2001.
28. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop report. Updated 2008. [www.ginaasthma.com](http://www.ginaasthma.com).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений .....	3
Глава 1. Аллергия и аллергены .....	4
1.1. Определение аллергии и виды аллергенов .....	4
1.2. Виды и типы аллергии .....	9
Глава 2. Диагностика аллергии .....	16
Глава 3 Принципы лечения аллергических заболеваний .....	23
3.1. Элиминация аллергенов .....	23
3.2. Специфическая и неспецифическая иммунотерапия .....	26
3.3. Антимедиаторные средства .....	28
3.4. Глюкокортикостероиды .....	36
Глава 4. Аллергия на лекарства и медикаменты .....	39
4.1. Побочные реакции на лекарства и медикаменты .....	39
4.2. Причины лекарственной аллергии .....	40
4.3. Клиника .....	46
4.4. Диагностика .....	58
4.5. Лечение .....	64
Глава 5. Аллергия на пищу и добавки .....	68
5.1. Виды непереносимости пищи .....	68
5.2. Пищевые и алиментарные аллергены .....	70
5.3. Патогенез пищевой аллергии .....	76
5.4. Клиника .....	80
5.5. Диагностика .....	86
5.6. Лечение и профилактика .....	90
Глава 6. Бронхиальная астма .....	96
6.1. Основные определения .....	96
6.2. Клиника и диагностика бронхиальной астмы .....	100
6.3. Лечение бронхиальной астмы .....	107
Глава 7. Анафилактический шок .....	127
7.1. Этиология и патогенез .....	127
7.2. Клиника и диагностика .....	129
7.3. Лечение .....	132
Глава 8. Атопический дерматит .....	138
8.1. Этиология и патогенез .....	138
8.2. Клиника .....	140
8.3. Диагностика .....	142
8.4. Лечение .....	142
Глава 9. Аллергический ринит .....	147
Глава 10. Пыльцевая аллергия (поллиноз) .....	153
Глава 11. Крапивница и ангионевротический отек .....	161
11.1. Этиология и патогенез .....	161
11.2. Диагностика .....	165
11.3. Лечение .....	168
Глава 12. Аллергический конъюнктивит .....	172
Глава 13. Инсектная аллергия .....	175
Контрольные тесты .....	178
Литература .....	201

Учебное издание

**Новиков Дмитрий Кузьмич, Новиков Павел Дмитриевич,  
Выхристенко Людмила Ростиславовна и др.**

## **АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ**

### **Пособие**

Редакторы: Д.К.Новиков, П.Д.Новиков  
Технический редактор И.А. Борисов  
Компьютерная верстка Л.М.Романовская

Подписано в печать 26.07.2012г. Формат бумаги 1/16  
Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman.  
усл. печ. л. 11,86, уч.-изд.л.12,75 Тираж 300 экз. Заказ № 667  
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский  
государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском  
университете  
210602, Витебск, пр. Фрунзе, 27  
Тел (8-0212)261966

Библиотека ВГМУ





## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений .....	3
Глава 1. Аллергия и аллергены .....	4
1.1. Определение аллергии и виды аллергенов .....	4
1.2. Виды и типы аллергии .....	9
Глава 2. Диагностика аллергии .....	16
Глава 3 Принципы лечения аллергических заболеваний .....	23
3.1. Элиминация аллергенов .....	23
3.2. Специфическая и неспецифическая иммунотерапия .....	26
3.3. Антимедиаторные средства .....	28
3.4. Глюкокортикостероиды .....	36
Глава 4. Аллергия на лекарства и медикаменты .....	39
4.1. Побочные реакции на лекарства и медикаменты .....	39
4.2. Причины лекарственной аллергии .....	40
4.3. Клиника .....	46
4.4. Диагностика .....	58
4.5. Лечение .....	64
Глава 5. Аллергия на пищу и добавки .....	68
5.1. Виды непереносимости пищи .....	68
5.2. Пищевые и алиментарные аллергены .....	70
5.3. Патогенез пищевой аллергии .....	76
5.4. Клиника .....	80
5.5. Диагностика .....	86
5.6. Лечение и профилактика .....	90
Глава 6. Бронхиальная астма .....	96
6.1. Основные определения .....	96
6.2. Клиника и диагностика бронхиальной астмы .....	100
6.3. Лечение бронхиальной астмы .....	107
Глава 7. Анафилактический шок .....	127
7.1. Этиология и патогенез .....	127
7.2. Клиника и диагностика .....	129
7.3. Лечение .....	132
Глава 8. Атопический дерматит .....	138
8.1. Этиология и патогенез .....	138
8.2. Клиника .....	140
8.3. Диагностика .....	142
8.4. Лечение .....	142
Глава 9. Аллергический ринит .....	147
Глава 10. Пыльцевая аллергия (поллиноз) .....	153
Глава 11. Крапивница и ангионевротический отек .....	161
11.1. Этиология и патогенез .....	161
11.2. Диагностика .....	165
11.3. Лечение .....	168
Глава 12. Аллергический конъюнктивит .....	172
Глава 13. Инсектная аллергия .....	175
Контрольные тесты .....	178
Литература .....	201

Учебное издание

**Новиков Дмитрий Кузьмич, Новиков Павел Дмитриевич,  
Выхристенко Людмила Ростиславовна и др.**

## **АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ**

### **Пособие**

Редакторы: Д.К.Новиков, П.Д.Новиков  
Технический редактор И.А. Борисов  
Компьютерная верстка Л.М.Романовская

Подписано в печать 26.07.2012г. Формат бумаги 1/16  
Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman.  
усл. печ. л. 11,86, уч.-изд.л.12,75 Тираж 300 экз. Заказ № 667  
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский  
государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском  
университете  
210602, Витебск, пр. Фрунзе, 27  
Тел (8-0212)261966

Библиотека ВГМУ

